

Área Enfermedades Infecciosas

Atención farmacoterapéutica al paciente con infecciones fúngicas

Autor: M^a Eugenia Rodriguez Mateos
Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital Puerta del Mar - Cádiz

Basada en el capítulo 129 y 130 de Dipiro JT et al. Pharmacotherapy:
A Pathophysiologic Approach, 8e

INFECCIONES FUNGICAS

INFECCIONES FUNGICAS SUPERFICIALES

Las infecciones fúngicas superficiales son las infecciones fúngicas más comunes en todo el mundo.

Se pueden clasificar en función del lugar donde se presenta la infección en:

INFECCIONES DE LA PIEL, PELO Y UÑAS:

- 1.- Dermatoficosis
- 2.- Onicomicosis

CANDIDIASIS VULVOVAGINAL (CVV):

- 1.- No complicada
- 2.- Complicada
- 3.- Recurrente
- 4.- Resistente a antifúngicos

CANDIDIASIS OROFARÍNGEA

CANDIDIASIS ESOFÁGICA

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

Los avances médicos entre los que se encuentran los trasplantes de órgano sólido y de médula ósea, el uso de catéteres intravasculares y los antimicrobianos de amplio espectro han contribuido a un incremento de la infección fúngica invasiva (IFI)

Los principales IFI según el agente causal son:

HISTOPLASMOSIS

BLASTOMICOSIS

COCCIDIOMICOSIS

CRYPTOCOCOSIS

INFECCIONES POR CANDIDA

1.- Candidosis hematogena (candidemia)

2.- Candiduria

ASPERGILOSIS

1.- Aspergilosis broncopulmonar alérgica

2.- Aspergiloma

3.- Aspergilosis invasiva

INFECCIONES FUNGICAS SUPERFICIALES

INFECCIONES DE LA PIEL, PELO Y UÑAS

1. **DERMATIFITOSIS:** las enfermedades micóticas superficiales de la piel se conocen como dermatoficosis o tiñas.

Causadas generalmente por hongos dermatofitos: *Trichophyton*, *Epidermophyton* y *Microsporum*, que presentan la capacidad de penetrar en las estructuras queratinosas.

Factores de riesgo: La ropa húmeda, la falta de aseo diario, la presencia de pliegues cutáneos, el sedentarismo y el encamamiento prolongado, son los principales factores de riesgo de contraer este tipo de infección.

Tratamiento:

- Mantenimiento del área afectada seca y limpia
- Los agentes antifúngicos tópicos se consideran como el tratamiento de primera línea para las afecciones de la piel.
- La terapia vía oral que reservada a infecciones de áreas extensas, o para el tratamiento de la *Tinea capitis* y onicomicosis. (ver tabla 1, * no disponibles en España)

2. **ONICOMICOSIS (*Tinea unguium*):** Es la causa más común de distrofia de las uñas, (afecta al 8% de la población general y puede suponer el 50% de los problemas ungueales).

Tiene un impacto directo sobre la calidad de vida, tanto desde el punto de vista funcional como psicosocial.

Se considera un factor de riesgo de infección bacteriana.

Causada generalmente por hongos *Dermatofitos*, *Trichophyton rubrum* (71%), *Trichophyton mentagrophytes* (20%) y en menor medida por especies del género *Candida* (*Candida albicans*).

Factores de riesgo : Edad (>40 años), historia familiar, factores genéticos, estados de inmunodeficiencia (infección VIH, trasplantados...), diabetes, psoriasis, enfermedad vascular periférica fumar, prevalencia de *Tinea pedis*, traumatismos frecuentes en los dedos de manos o pies y actividades deportivas como la natación.

Tratamiento: el tratamiento antimicótico oral se considera más eficaz que el tópico para tratar la onicomicosis.

Terbinafina y el itraconazol se consideran actualmente como primera línea de tratamiento, con mayores tasas de eficacia en períodos cortos (generalmente 3 meses o menos) comparados con griseofulvina o ketoconazol de escaso uso en la actualidad. (ver tabla 1)

En general las onicomicosis de los pies son más difíciles de tratar, debido al menor crecimiento de la uña, requieren mayor tiempo de terapia y están asociadas a mayores tasas de recurrencia.

INFECCIONES FUNGICAS SUPERFICIALES

Tabla 1.- TRATAMIENTO DE MICOSIS DE LA PIEL, CABELLO Y UÑAS

	TOPICA	ORAL
Tinea pedis Es la tiña más común, "pie de atleta". Las infecciones leves se resuelven en 2-4 semanas. Existe recurrencia en el 70% de los sujetos	Butenorfina* (diario)	Fluconazol 150mg/semanal (1-4 semanas)
Tinea manuum Se presenta en las palmas de las manos (unilateral) aunque puede darse en los pies. Los agentes emolientes que contengan ácido láctico pueden ser útiles	Ciclopirox (2 veces al día)	Ketoconazol 200mg/día (4 semanas)
Tinea cruris (tiña inguinal) Más común en varones. Se recomiendan agentes tópicos que se deben continuar 1-2 semanas tras la resolución de los síntomas. En infecciones severas, tratamiento oral. Si prurito o ardor: corticoides tópicos 2-3 días	Clotrimazol (2 veces al día)	Itraconazol 200-400 mg/día (una semana)
Tinea corporis Se produce en la piel del tronco y extremidades	Econazol diario Haloprogin* (2 veces al día) Ketoconazol, miconazol, naftalina, oxiconazol, sulconazol*, terbinafina, tonalftato*, triacetin, acido undecilénico*.	
Tinea capitis Se produce en la piel del cuero cabelludo, folículos pilosos y piel adyacente. Afecta fundamentalmente en la infancia.	Champú+ terapia oral (Asintomáticos)	Terbinafina 250mg/día x 4-8 semanas
Tinea barbae Afecta a los folículos pilosos del cuero cabelludo, barba y bigote.	----- Ketoconazol (2 veces x semana) 4 semanas Sulfuro de selenio diario (2 semanas)	Ketoconazol 200mg/día x 4 semanas Itraconazol 100-200mg/día x 4-6 semanas Griseofulvina 500mg/día 4-6 semanas
Pitiriasis versicolor Producida por Malassezia globosa y M. furfurea. Se caracteriza por la presencia de máculas hipo o hiperpigmentadas.	Clotrimazol 2 veces al día Econazol diario Haloprogin 2 veces al día Miconazol 2 veces al día Oxiconazol 2 veces al día Sulconazol 2 veces al día Tonalftato 3 veces al día	Ketoconazol Fluconazol Itraconazol 200mg al día x 3-7 semanas
Onicomycosis (tinea unguium) Es la causa mas común de distrofia de las uñas	Ciclopirox 8% laca de uñas (aplicar por la noche en las uñas durante al menos 48 semanas)	Terbinafina (+ eficaz) 250mg/día (6 semanas si dedos de la mano y 12 si de los pies)

INFECCIONES FUNGICAS SUPERFICIALES

CANDIDIASIS VULVOVAGINAL (CVV)

1. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN: Se define como infección con o sin síntomas con cultivos positivos con resultado de *Candida sp.*

Su clasificación es fundamental para entender tanto la fisiopatología como la farmacoterapia.

Se pueden clasificar en:

- En función del nº de episodios: esporádica o recurrente
- En función de otros factores: complicada o no complicada.
 - Complicada: depende de factores del huésped, del microorganismo y la farmacoterapia tiene un papel esencial en el éxito del tratamiento. Incluye la CVV recurrente y CVV severa, infección por *C. no albicans*, y factores del huésped como diabetes mellitus, inmunosupresión, y embarazo.
 - No complicada: infección esporádica y que responde bien a tratamiento con antifúngicos.

2. EPIDEMIOLOGÍA: Existe muy poca información acerca de la incidencia de CVV. Se estima que hacia los 25 años de edad, el 50% de las mujeres habrán tenido al menos un episodio; entre el 40% y el 50% de las mujeres que experimentan un primer episodio tienen un segundo; el 5% infección de tipo recurrente. Las mujeres de raza negra parecen tener un riesgo más elevado que las de raza blanca (62,8% vs 55%). La incidencia de CVV tras la menopausia no se conoce.

3. FISIOPATOLOGÍA: *C. albicans* es el principal patógeno responsable de la CVV. En aquellos casos no causados por *C. albicans*, destaca *C. glabrata* como especie dominante.

El nº de casos de CVV que se producen por *C. no albicans* parece estar incrementándose debido fundamentalmente a:

- uso de antifúngicos sin prescripción médica
- terapias demasiado cortas
- tratamientos de larga duración en casos de CVV recurrente.

El género *Candida* está formado por microorganismos dimórficos ; Se cree que las blastoesporas son responsables de la colonización (transmisión y diseminación), mientras que las formas ya germinadas, de la invasión de los tejidos e infecciones sintomáticas.

Las especies de *Candida* pueden actuar como comensales habituales de la flora vaginal. Para colonizar la mucosa vaginal deben ser capaces de atacar la mucosa y para ello deben estar presentes determinados receptores en el epitelio vaginal. No todas las mujeres presentan los mismos receptores y de ello la variabilidad en la colonización. Además son necesarios cambios en el medio vaginal para que se produzca infección sintomática.

INFECCIONES FUNGICAS SUPERFICIALES

CANDIDIASIS VULVOVAGINAL (CVV)

4. **PRESENTACIÓN CLÍNICA:** (tabla 2) Los signos y síntomas no son patognomónicos y el diagnostico certero no debe hacerse sin test de laboratorio (PH vaginal, examen al microscopio con salino o K(OH) 10% de blastosporas o pseudohifas).

Tabla 2.- PRESENTACION CLINICA DE LA CANDIDIASIS VULVOVAGINAL	
GENERAL	Envuelve generalmente vulva y vagina
SINTOMAS	Intenso picor vulvar, dolor, irritación, quemazón al orinar, dispareunia.
SIGNOS	Eritema, fisuras, flujo vaginal espeso (similar a la cuajada), edema.
TEST DE LABORATORIO	PH vaginal, observación al microscopio con K(OH) y salino.
OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	No se recomiendan los cultivos a menos que los test de laboratorio no sean concluyentes, o se sospeche CVV recurrente

5. TRATAMIENTO:

5.1. OBJETIVO: El principal objetivo del tratamiento es la completa resolución de los síntomas en pacientes sintomáticas.

Los test de curación no son necesarios si los síntomas remiten.

Al final del tratamiento el nº de organismos viables desciende por debajo del rango detectable. Sin embargo tras 6 semanas de un ciclo de terapia antifúngica entre un 25%-40% de las mujeres presentan cultivos positivos aunque permanecen asintomáticas.

La colonización asintomática no requiere tratamiento.

Se debe advertir a las pacientes:

- Evitar el uso de jabones agresivos y perfumes que puedan causar irritación
- Mantenimiento del área genital seca y limpia
- Evitar el uso de ropa estrecha y uso frecuente y prolongado de jacuzzi
- El agua fría contribuye a calmar los síntomas y el yogurt (240ml) con contenido en *lactobacillus acidophilus* tomado de forma diaria, ha mostrado disminuir la colonización en mujeres sintomáticas con CVV recurrente.

Se considera que el tratamiento ha tenido buenos resultados si los síntomas de la CVV quedan resueltos en 24-48 horas y no se ha presentado ninguna reacción adversa relacionada con la medicación.

Si los síntomas permanecen sin resolver, serán necesarias pruebas adicionales y nuevo tratamiento.

INFECCIONES FUNGICAS SUPERFICIALES

CANDIDIASIS VULVOVAGINAL (CVV)

5.2.-TRATAMIENTO CVV NO COMPLICADA: La tasa de curación de la CVV no complicada se encuentra entre el 80% y el 95% con azoles tópicos u orales y entre el 70% y el 90% con preparaciones a base de nistatina. (tabla 3)

Tabla 3. TRATAMIENTO CVV NO COMPLICADA		
PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	REGIMEN
VIA TÓPICA		
BUTOCONAZOL*	2% CREMA	Una aplicación x 3 días
	CREMA 1% , 2%, 10%	Una aplicación x 1 día
CLOTRIMAZOL	100 mg COMPRIMIDOS VAGINALES	Un comprimido x 7 días
	200 mg COMPRIMIDOS VAGINALES	Un comprimido x 3 días
	500mg COMPRIMIDOS VAGINALES	Un comprimido x 1 día
MICONAZOL	2% CREMA	Una aplicación x 1 día
	100 mg SUPOSITORIO	Un supositorio x 7 días
	200 mg SUPOSITORIO	Un supositorio x 3 días
	1200 mg OVULOS	Un ovulo x 1 día
TICONAZOL*	2% CREMA	Una aplicación x 3 días
	6,25% CREMA	Una aplicación x 1 día
NISTATINA*	100.000 UI TABLETA	Una tableta x 14 días
TERCONAZOL*	0,4% CREMA	Una aplicación x 7 días
	0,85 CREMA	Una aplicación x 3 días
VIA ORAL		
FLUCONAZOL	150 mg	Una cápsula x 1 día

*No disponibles en España.

5.5.-TRATAMIENTO CVV RESISTENTE A ANTIFÚNGICOS: Debe considerarse resistencia a azoles cuando se presentan cultivos positivos persistentes de levaduras y falta de respuesta a la terapia a pesar de la adherencia al tratamiento prescrito.

Recomendaciones:

- ácido bórico: inducción con 600mg/día x 14 días seguido de mantenimiento con una cápsula intravaginal dos veces x semana
- flucitosina en crema 1000mg por la noche x 7 días

Se considera que la terapia oral y la tópica presentan resultados equivalentes, y que la duración de la terapia no es un factor crítico, ya que la tasa de curación en tratamientos de diferente duración no ha demostrado diferencias.

Terapias de corta duración (Ej clotrimazol en dosis única de 1 día) consistente en altas concentraciones de azoles, mantienen el efecto local por encima de 72 horas permitiendo así la resolución de los signos y síntomas de la CVV.

5.3.-TRATAMIENTO CVV COMPLICADA: Se presenta en pacientes inmunocomprometidos, con diabetes mellitus o durante el embarazo.

Recomendaciones: mantenimiento de la terapia de 10 a 14 días independientemente de la vía de administración (las opciones terapéuticas son las mismas recogidas en la tabla 3).

5.4.-TRATAMIENTO CVV NO RECURRENTE: Se define como el diagnóstico de más de 4 episodios de CVV en el periodo de 12 meses.

Recomendaciones:

- **Tratamiento intensivo:** 10-14 días de tratamiento de inducción con azoles tópicos u orales
- **Tratamiento de mantenimiento:** fluconazol 150 mg oral al mes x 6 meses

INFECCIONES FUNGICAS SUPERFICIALES

CANDIDIASIS OROFARÍNGEA Y ESOFÁGICA

1. **CONCEPTO:** La candidiasis orofaríngea (COF) se refiere a la infección de la mucosa oral.

Candida es la responsable de la mayoría de las infecciones fúngicas orales y *C. albicans* es la principal especie causante de infección.

Se denomina comúnmente candidiasis o candidosis

La infección puede extenderse al esófago causando candidiasis esofágica.

2. **EPIDEMIOLOGÍA:** Las especies de candida son comensales habituales del tracto gastrointestinal.

Puede aislarse en el 65% de adultos sanos sin causar síntomas (colonización asintomática).

La colonización por candida se incrementa bajo condiciones de inmunosupresión, que favorece que el organismo sea capaz de transformarse rápidamente a su forma patógena causante de la infección sintomática.

C. albicans es la especie más frecuente.

Menos frecuentes pero también causantes de candidiasis orofaríngea se hallan:

- *C glabrata*
- *C tropicalis*
- *C krusei* (frecuente en pacientes hematológicos)
- *C guilliermondii*
- *C parasilopsis*.

En los pacientes afectados de cáncer, las distintas especies de *C no albicans* pueden suponer la mitad de todas las infecciones por candida.

Los factores de riesgo para candidiasis orofaríngea se resumen en la tabla 4.

INFECCIONES FUNGICAS SUPERFICIALES

CANDIDIASIS OROFARÍNGEA Y ESOFÁGICA

Tabla 4.- FACTORES DE RIESGO DE DESARROLLO DE CANDIDIASIS OROFARÍNGEA O ESOFÁGICA	
FACTORES LOCALES	MECANISMOS POTENCIALES
Uso de esteroides y antibióticos	Supresión de la inmunidad celular e inhibición de la fagocitosis (incluye uso crónico de corticosteroides inhalados) Alteración de la flora endógena por antibióticos de amplio espectro, especialmente junto a esteroides: se crea un entorno que favorece la proliferación de candida al existir menor competencia por el medio y nutrientes
Uso de dentaduras	Aumento de la adherencia de Cándida al material sintético de la dentadura, reducción del flujo de saliva, mal ajuste de la misma, mala higiene bucal.
Xerostomia causada por medicamentos, quimio y radioterapia, otras enfermedades y en receptores de trasplante de médula.	Reducción del efecto de dilución y de limpieza causado por la reducción en la de secreción de saliva y bajo PH: la saliva y secreciones de la mucosa tienen factores de defensa (lactoferrina, sialoperoxidasa...) que previenen la adhesión y proliferación de candida
Fumar	
Alteraciones de la mucosa oral causadas por quimio y radioterapia, úlceras, intubación endotraqueal y quemaduras	La radioterapia produce mucositis y rotura de la barrera física del epitelio oral y la quimioterapia altera el proceso de regeneración del epitelio aumentando la vulnerabilidad y el riesgo de infección
FACTORES SISTÉMICOS	MECANISMOS POTENCIALES
Medicamentos (agentes citostáticos, esteroides, inmunosupresores, omeprazol)	Reducción de la inmunidad celular por la presencia de neutropenia o alteración de la inmunidad celular. La modificación del PH gástrico por los inhibidores de la bomba de protones, aumenta el riesgo de crecimiento de candida por inhibición del efecto citotóxico de los linfocitos y la reducción de la secreción salivar
Neonatos/ancianos	Neonatos: pueden adquirir la infección durante el parto (madre con CVV), en el periodo de lactancia por el uso de tetinas contaminadas o por contacto con la piel del adulto cuidador. Ancianos: uso de dentaduras postizas y comorbilidades presentes.
VIH/SIDA	Depleción de linfocitos por debajo de 200-300 cels/mm ³ . Los factores protectores de los linfocitos frente a candida en la mucosa no están claros, pero pueden ser causados por alteración de las citokinas, especialmente el INF gamma (inhibe la transformación de blastoconidias en formas invasivas).
Diabetes	Los elevados niveles de glucosa reducen el factor quimiotáctico de la saliva. Alteración de la función de los neutrófilos y reducción del volumen y flujo de la saliva.
Enfermedades hematológicas o cáncer por ej de cabeza y cuello	El uso de radioterapia intensiva y quimioterapia puede alterar la mucosa con producción de xerostomía El uso de antibióticos de amplio espectro en sujetos neutropénicos puede alterar la flora normal. La neutropenia prolongada aumenta el riesgo de candidiasis orofaríngea.
Deficiencias nutricionales	Síndrome de mal absorción o restricción alimentaria. Puede aumentar el riesgo patogénico de candida por alteración de las defensas del huésped o modificación de la barrera epitelial.

INFECCIONES FUNGICAS SUPERFICIALES

CANDIDIASIS OROFARÍNGEA Y ESOFÁGICA

La candidiasis orofaríngea es la más común de las infecciones oportunistas en pacientes VIH y puede ser la primera manifestación clínica en la mayoría de los pacientes no tratados. Se produce en el 50%-90% de los sujetos con infección VIH durante el transcurso de su enfermedad, aunque actualmente su incidencia está reducida con la introducción del tratamiento antirretroviral de alta actividad. Su incidencia aumenta a la vez que aumenta la situación de inmunodepresión, especialmente con recuento de linfocitos T CD4 entre 500-200 células/mm³ y más con niveles < de 200 células/mm³. La COF se considera una señal precoz de infección de VIH y de forma relativa como un indicador de progresión de la enfermedad.

En los pacientes oncológicos la incidencia dependerá del tipo de cáncer, del nivel de inmunosupresión, del tipo y duración del tratamiento al que esté sometido el paciente, pero es menos común que en pacientes VIH. Actualmente las cifras de infección han descendido por el uso de profilaxis antifúngica.

La COF predispone a desarrollar enfermedad invasiva incluyendo candidiasis esofágica.

La candidiasis esofágica se ha incrementado principalmente por el aumento de pacientes VIH y otro tipo de pacientes inmunocomprometidos como aquellos con enfermedades hematológicas. El riesgo de candidiasis esofágica está incrementado en individuos con recuento de linfocitos T CD4 < 100-200 células/mm³, al igual que los que padecen COF. *C albicans* es la causa más común de candidiasis esofágica, suponiendo el 80% de los casos.

3. PRESENTACIÓN CLÍNICA: la candidiasis orofaríngea se puede manifestar de varias formas, resumidas en la tabla 5

Tabla 5.- CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA CANDIDIASIS OROFARÍNGEA		
TIPOS	POBLACIÓN EN RIESGO	APARICIÓN Y SIGNOS CLÍNICOS
PSEUDOMEMBRANOSA (aftas)	Neonatos, pacientes con cáncer ó VIH, ancianos, sujetos tratados con antibióticos de amplio espectro o corticoides inhalados, pacientes con sequedad de boca por diferentes causas, ej fumadores	Apariencia clásica de queso cottage, placas blanco amarillentas sobre áreas eritematosas en la mucosa bucal, lengua, encías y garganta; las placas se pueden retirar fácilmente por frotamiento pero pueden dejar zonas de sangrado y enrojecidas.
ERITEMATOSA (ATROFICA AGUDA)	Pacientes VIH, y aquellos sometidos a antibioticoterapia de amplio espectro	Mucosa eritematosa sensitiva y dolorosa, con pocas o ninguna placa blanquecina. Las lesiones se suelen producir en el dorso de la lengua o el paladar duro, ocasionalmente en el paladar blando y otras zonas de la mucosa. Aparecen en el paladar como parches planos de color rojo o en el dorso de la lengua como parches atróficos con pérdida de papilas.
HIPERPLÁSICA (leucopauia candidiásica)	Fumadores	Placas gruesas queratósicas adherentes de color blanco que se observan con frecuencia en la mucosa bucal y borde lateral de la lengua; también pueden verse en los labios y el fondo de la boca; Las placas no se pueden eliminar fácilmente por raspado. Puede progresar a displasia severa o cáncer
QUEILITIS ANGULAR	Pacientes VIH y portadores de dentadura postiza	Mucosa enrojecida y dolorosa , con grietas, fisuras o lesiones en una o ambas comisuras de la boca debido a una reacción inflamatoria; Normalmente las lesiones son pequeñas y puntiformes, pero ocasionalmente se pueden extender de una manera lineal hacia la piel del rostro.
ESTOMATITIS POR DENTADURA POSTIZA (atrófica crónica)	Portadores de dentadura postiza (ancianos con mala higiene bucal)	Lesiones rojas y planas en la mucosa bajo la dentadura y que se extienden hacia el borde de la misma; habitualmente localizadas bajo la prótesis superior.

INFECCIONES FUNGICAS SUPERFICIALES

CANDIDIASIS OROFARÍNGEA Y ESOFÁGICA

4. TRATAMIENTO:

4.1.- OBJETIVO: El objetivo del tratamiento de la COF es la curación clínica, es decir la eliminación de los síntomas y signos clínicos de la infección. Incluso en pacientes asintomáticos es esencial tratar el episodio inicial de COF para evitar la progresión y la extensión de la enfermedad. La ausencia de tratamiento apropiado puede conducir a una infección extensa de la mucosa oral, especialmente en pacientes inmunocomprometidos.

Una complicación severa en sujetos no tratados es la candidiasis esofágica, que es más debilitante y compromete aún más la calidad de vida del paciente.

La prevención o minimización del nº de recurrencias en ambos tipos de candidiasis es igualmente un objetivo importante.

Objetivo secundario: Minimizar la toxicidad y las interacciones entre los agentes antifúngicos sistémicos y otros medicamentos, así como maximizar la adherencia, asegurando que el paciente entienda la importancia del tratamiento y la forma correcta de tomar la medicación.

El tratamiento debe individualizarse a cada caso, teniendo en cuenta el estado inmunológico del sujeto, la presencia de otras enfermedades en la mucosa, la medicación concomitante y otro tipo de infecciones presentes.

Un factor también a tener en cuenta es el uso de previo de fluconazol, que puede conducir a la emergencia de especies de *C albicans* resistentes, en algunos casos a todos los azoles y a otras especies intrínsecamente resistentes como *K krusei*, *C glabrata* y *C tropicalis*.

4.2.- TRATAMIENTO: el tratamiento se puede realizar con agentes tópicos o con antifúngicos sistémicos. (tablas 6-9)

Terapia vía tópica: la terapia tópica requiere múltiples aplicaciones debido al reducido tiempo de contacto con la mucosa (lo ideal es que sea entre 20-30 minutos).

Terapia sistémica: la terapia sistémica es necesaria en pacientes con COF refractaria al tratamiento tópico, con enfermedad leve-moderada y con alto riesgo de candidiasis diseminada o invasiva.

La desventaja de estos agentes es que no están exentos de efectos adversos e interacciones.

INFECCIONES FUNGICAS SUPERFICIALES

CANDIDIASIS OROFARÍNGEA Y ESOFÁGICA

Tabla 6.- TRATAMIENTO CANDIDIASIS ORAL

EPISODIOS INICIALES (trat 7-14 días)	EFFECTOS ADVERSOS SIGNIFICATIVOS	NIVEL DE EVIDENCIA
CLOTRIMAZOL 10 MG COMPRIMIDOS (Mantener en la boca 15.20 min para una disolución lenta 5 veces al día)	Alteración del gusto, náuseas leves y vómitos	B-2
NISTATINA 100000 UI/ml suspensión 5 ml enjuagar y tragar 4 veces al día	Leves náuseas, vómitos y diarrea	B-2
FLUCONAZOL 100mg capsulas 100-200mg al día	Alteraciones gastrointestinales, hepatitis (poco frecuente)	A-1
ITRACONAZOL 10mg/ml solución 200mg al día	Alteraciones gastrointestinales, hepatotoxicidad edema pulmonar en tratamientos largos (poco frecuente)	A-2
POSACONAZOL 40mg/ml suspensión 400mg al día con alimentos	Alteraciones gastrointestinales, jaqueca, incremento de transaminasas (poco frecuente)	A-2

Tabla 7.- TRATAMIENTO CANDIDIASIS ORAL REFRACTARIA

REFRACTARIA A FLUCONAZOL (trat >14 días)	EFFECTOS ADVERSOS SIGNIFICATIVOS	NIVEL DE EVIDENCIA
ITRACONAZOL 10mg/ml solución 200mg al día	Tabla 6	
VORICONAZOL 200 mg comprimidos , 200mg 2 veces al día (>40 kg) tomados con el estómago vacío	Alteraciones gastrointestinales, alteraciones visuales reversibles, aumento de los niveles de transaminasas, alucinaciones o confusión.	A-3
POSACONAZOL 40mg/ml suspensión, 400 mg dos veces al día x 3 días, 400mg/día x 28 días	Tabla 6	A-2
ANFOTERICINA B 100mg/ml suspensión, 1-5 ml enjuagar y tragar 4 veces al día	Oral: náuseas, vómitos, diarrea con altas dosis	B-2
ANFOTERICINA B DEOXICOLATO 50mg inyectable, 0,3-0,7 mg/kg/día	IV: fiebre, catarro, sudores, neurotoxicidad, alteraciones electrolíticas, supresión de la médula ósea	B-2
CASPOFUNGINA 50mg IV al día	Fiebre, jaqueca, reacciones relacionadas con la infusión (<5%), hipocalcemia, aumento del nivel de transaminasas, anemia, neutropenia.	B-2
MICAFUNGINA 150mg IV al día	Similar a caspofungina	B-2
ANIDULAFUNGINA 200 mg IV al día	Similar a caspofungina	B-2

INFECCIONES FUNGICAS SUPERFICIALES

CANDIDIASIS OROFARÍNGEA Y ESOFÁGICA

Tabla 8.- TRATAMIENTO CANDIDIASIS ESOFAGICA

EPISODIOS INICIALES (trat 7-14 días)	EFFECTOS ADVERSOS SIGNIFICATIVOS	NIVEL DE EVIDENCIA
FLUCONAZOL 100mg capsulas 200-400 mg al día (3-6mg/kg)	Tabla 6	A-1
EQUINOCANDINAS	Tabla 6	B-2
ANFOTERICINA B DEOXIOLATO 50mg inyectable; 0,3-0,7 mg/kg/día	Tabla 6	B-2
POSACONAZOL 40mg/ml suspensión 400mg al día con alimentos	Tabla 6	A-3
ITRACONAZOL 10mg/ml solución; 200mg/día	Tabla 6	A-3
VORICONAZOL 200 mg comprimidos, 200mg 2 veces al día (>40 kg)	Tabla 7	A-3
VORICONAZOL Y EQUINOCANDINAS ; se reservan para casos refractarios	Tabla 7	A-1

Tabla 9.- TRATAMIENTO CANDIDIASIS ESOFAGICA REFRACTARIA

REFRACTARIA A FLUCONAZOL (trat 21-28 DÍAS días)	EFFECTOS ADVERSOS SIGNIFICATIVOS	NIVEL DE EVIDENCIA
ITRACONAZOL 10mg/ml solución 200mg al día	Tabla 6	A-2
VORICONAZOL 200 mg comprimidos , 200mg 2 veces al día (>40 kg) tomados con el estómago vacío	Tabla 7	A-3
POSACONAZOL 40mg/ml suspensión, 400 mg dos veces al día x 3 días, 400mg/día x 28 días	Tabla 6	A-3
CASPOFUNGINA 50mg IV al día	Tabla 7	B-2
MICAFUNGINA 150mg IV al día	Similar a caspofungina	B-2
ANIDULAFUNGINA 200 mg IV al día	Similar a caspofungina	B-2
ANFOTERICINA B DEOXIOLATO 50mg inyectable, 0,3-0,7 mg/kg/día o formulaciones lipídicas 4-5 mg/kg/día	Tabla 7	B-2

INFECCIONES FUNGICAS SUPERFICIALES

CANDIDIASIS OROFARÍNGEA

COF EN PACIENTE VIH:

Se recomiendan agentes tópicos para el inicio de tratamiento o para infección recurrente siempre y cuando los síntomas no sean severos y exista riesgo de candidiasis esofágica. La respuesta clínica se presenta a los 5-7 días de iniciado el tratamiento.

Clotrimazol parece ser el agente más efectivo vía tópica con tasas de respuesta similares a fluconazol e itraconazol, sin embargo la terapia vía tópica está asociada a tasas más frecuentes de recaídas que fluconazol.

Antifúngicos usados en la práctica clínica:

- **Nistatina** en suspensión se usa para los primeros episodios de COF, aunque es menos efectivo, se asocia a más fracasos del tratamiento y recaídas tempranas especialmente en pacientes VIH con enfermedad avanzada o neutropénicos.
- **Azoles sistémicos:** Los azoles sistémicos deben reservarse para casos severos, ausencia de respuesta a agentes tópicos o candidiasis esofágica concomitante.
 - Fluconazol: de elección, 100-200mg/día durante 7-14 días
 - Itraconazol solución: similar en eficacia a fluconazol pero con más interacciones (es un potente inhibidor del citocromo P450) y está asociado a más náuseas que fluconazol.
 - Posaconazol: activo frente a *C albicans* y *C no albicans*. Alternativa a fluconazol en el manejo de la COF moderada-severa.
- **Anfotericina B y Equinocandinas:** Deben reservarse para COF refractarias por su mayor toxicidad y coste.

COF EN NO VIH

Factores a tener en cuenta: severidad de la infección, extensión, factores de riesgo predisponentes y riesgo de diseminación.

Los pacientes con neutropenia prolongada son los de mayor riesgo de diseminación e infección invasiva.

Antifúngicos usados en la práctica clínica:

- **Clotrimazol:** de elección. Reduce la colonización y trata los episodios agudos en pacientes oncológicos inmunocomprometidos.
- **Azoles sistémicos:** en pacientes que han fracasado a la terapia tópica o que no tienen disponible la vía oral. Fluconazol es el agente de elección. 100-200mg/día vía oral o IV.
- **Anfotericina B:** cuando no hay respuesta al tratamiento con azoles, sobre todo en pacientes neutropénicos con riesgo de enfermedad invasiva y continuando hasta resolución de la neutropenia. 0,1-0,3 mg/kg/día.
- **Equinocandinas:** pueden ser una opción en pacientes con enfermedad refractaria.

INFECCIONES FUNGICAS SUPERFICIALES

CANDIDIASIS ESOFÁGICA

CANDIDIASIS ESOFÁGICA EN PACIENTE VIH:

- Fluconazol es el tratamiento sistémico de elección.
- Anfotericina B, equinocandinas, voriconazol y posaconazol también son efectivos pero quedan reservados a pacientes con enfermedad avanzada o mal controlada.

CANDIDIASIS ESOFÁGICA EN PACIENTE NO VIH

- Fluconazol es el tratamiento sistémico de elección 200-400 mg/día durante 14-21 días. Dosis de 400mg/día se han sugerido para pacientes con síntomas severos o neutropénicos.
- Anfotericina B, equinocandinas, voriconazol y posaconazol son el tratamiento alternativo si no hay respuesta adecuada a fluconazol, o de elección en pacientes neutropénicos con síntomas severos o aquellos con elevado riesgo de diseminación (co terapia inmunosupresora o fallo documentado a tratamiento empírico con azoles)

CANDIDIASIS REFRACTARIA A ANTIFÚNGICOS

Fracaso al tratamiento antifúngico: se define como la persistencia de los signos y síntomas de COF o esofágica tras la administración de un tratamiento antifúngico apropiado.

Factores de riesgo de recurrencia:

- VIH en estadio avanzado, con recuento de linfocitos T CD4<50 células/mm³ y varios ciclos de repetición de tratamiento antifúngico sistémico
- Uso frecuente de fluconazol (selección de especies resistentes)

Estrategias:

- Fluconazol en dosis altas 400-800mg/día (puede ser efectivo en pacientes con resistencia intermedia, pero la respuesta es transitoria)
- Azoles en suspensión: Fluconazol en suspensión (enjuagar y tragar: aumenta su concentración en la saliva), itraconazol, efectivo en el 64-80% pero de corta duración y posaconazol
- Anfotericina B deoxicolato: 0,3-0,7mg/kg/día durante 7-10 días, o Anfotericina B liposomal, si se requieren dosis de anfotericina B>1mg/kg/día
- Flucitosina en combinación con azoles o anfotericina B
- Voriconazol: oral o intravenoso, es eficaz aunque con más efectos adversos e interacciones que fluconazol
- Equinocandinas : para casos refractarios a triazoles o reacciones adversas a los mismos. Presentan menor toxicidad que anfotericina B y menor impacto sobre el CYP 450 que los antifúngicos azoles

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

Avances médicos como la realización de trasplantes tanto de órgano sólido como de médula ósea, el uso de catéteres intravasculares, así como el incremento del uso de antimicrobianos de amplio espectro, han contribuido a un incremento de las infecciones fúngicas.

Los problemas se centran en el diagnóstico, prevención y tratamiento.

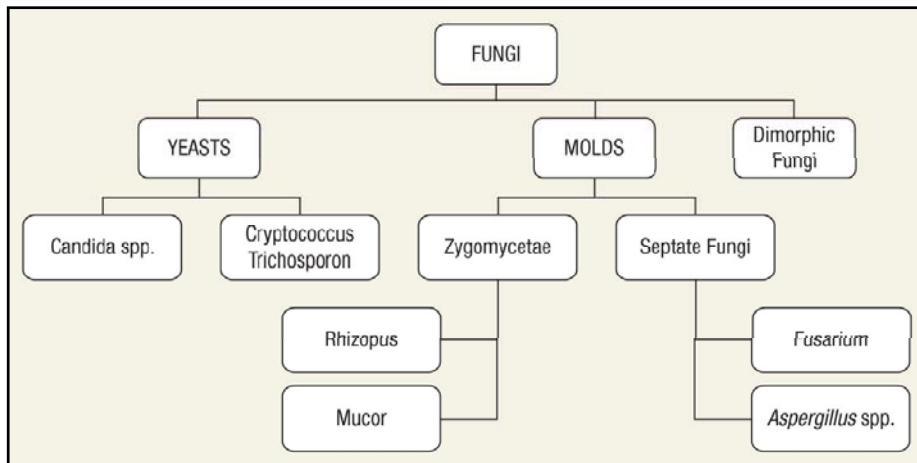
1. MICOLOGÍA

Los hongos son microorganismos eucariotas con núcleo envuelto con una membrana nuclear, citoplasma con mitocondrias, aparato de Golgi etc...) y una pared rígida compuesta por celulosa, quitina o ambas.

Morfológicamente los hongos patógenos se pueden clasificar en dos grupos:

- Filamentosos (mohos): crecen como ramificaciones filiformes (hifas) que pueden ser septadas (divididas por paredes transversales) o no septadas. Crecen desde el punto de inoculación, extendiéndose y entrecruzándose para formar los llamados micelios.
- Levaduras unicelulares: tienen forma ovalada o esférica y generalmente producen colonias mucoides en agar, similares a las observadas en cultivos bacterianos. Se reproducen por gemación a partir de la célula madre.

Fig 1



La sensibilidad de candida y otros hongos filamentos puede verse en las tablas 1 y 2. (según NCCLS)

(El estandar Europeo es el EUCAST-AFST, ha establecido puntos de corte clínicos de acuerdo a la especie y la relación entre criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos y la distribución de las CIMs.)

Los hongos patógenos denominados hongos dimórficos, pueden existir como levadura o como mohos, dependiendo del patógeno, lugar de crecimiento (en el huésped o en el laboratorio), y la temperatura.

Por lo general, las levaduras son formas parasitarias que invaden tejido huésped ya sea humano o animal, mientras que las filamentosas son la forma de vida libre en el medio ambiente. (Ej *Histoplasma capsulatum*)

2. TEST DE SENSIBILIDAD A AGENTES ANTIFÚNGICOS

Los laboratorios no realizan de forma rutinaria test de sensibilidad en los cultivos para hongos.

No obstante existen técnicas ya estandarizadas para la tipificación de candida y cryptococcus (métodos de macro y microdilución en caldo) y hongos filamentosos (microdilución en caldo). M27-A2, de la NCCLS (Americana) en el cual se han establecido puntos de corte para definir susceptibilidad *in vitro* a determinados antifúngicos como los azoles.

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

Tabla 1

General Patterns of Susceptibility and Interpretive Breakpoints of *Candida* Species^a

<i>Candida</i> Species	Patterns of Susceptibility							
	Azoles				Echinocandins			Amphotericin
	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin	Amphotericin B
<i>C. albicans</i>	+++ S	+++ S	+++ S	S	+++	+++	+++	+++
<i>C. tropicalis</i>	+++ S	+++ S	+++ S	+++ S	+++ S	+++ S	+++ S	+++ S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S ^d	S ^d	S ^d	S
<i>C. glabrata</i>	++ S-DD to R ^b	++ S-DD to R ^c	++	S	S	S	S	S-I ^e
<i>C. krusei</i>	R	S-DD to R ^c	S	S	S	S	S	S-I ^e
<i>C. lusitanae</i>	S	S	S	S	S	S	S	S to R ^f
Interpretive breakpoints								
Sensitive	≤8	≤0.125	≤0.1	NA	NA	NA	NA	NA
S-DD or I	S-DD: 16–32	S-DD: 0.25–0.5	2	NA	NA	NA	NA	NA
R	>32	>0.5	≤4	NA	NA	NA	NA	NA

^aExcept for amphotericin B, interpretations are based on the use of a broth sensitivity test.

^bApproximately 15% of *C. glabrata* isolates are resistant to fluconazole.

^cApproximately 46% of *C. glabrata* isolates and 31% of *C. krusei* isolates are resistant to itraconazole.

^dMost isolates of *C. parapsilosis* have reduced susceptibility to echinocandins.

^eA significant proportion of *C. glabrata* and *C. krusei* isolates has reduced susceptibility to amphotericin B.

^fAlthough frank resistance to amphotericin B is not observed in all isolates, it is well described for isolates of *C. lusitanae*.

For antifungal drugs and pathogens for which susceptibility breakpoints have been established (fluconazole, itraconazole, voriconazole):

S = susceptible; S-DD = susceptible-dose dependent (see text); I = intermediate; R = resistant; NA = not available (has not been established for this antifungal against this pathogen).

For antifungal drugs and pathogens for which susceptibility breakpoints have not been established, an estimate of relative activity:

+++ = reliable activity with occasional resistance

++ = moderate activity but resistance is noted

+ = occasional activity

0 = no meaningful activity

Data from NCCLS,⁵ Pappas et al.,⁷ and Eschenauer et al.¹⁹

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

Tabla 2

General Patterns of In Vitro Susceptibility of Non-*Candida* Fungal Pathogens^a

Pathogen	Patterns of Susceptibility							
	Azoles				Echinocandins			Amphotericin B
	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin	Amphotericin B
<i>Aspergillus</i>								
<i>A. fumigatus</i>	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
<i>A. flavus</i>	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
<i>A. terreus</i>	No	Yes	Yes		Yes			No
<i>Fusarium</i>	No	No	Yes (but break-through infections are seen)	Conflicting data (species dependent)	No	No	No	Yes but occasional resistance
<i>Scedosporium</i>	No	No	Yes	Yes (apiospermum)	No	No	No	No
Zygomycetes ^b	No	No	No	Yes	No	No	No	Yes
<i>Trichosporon</i>	No	No	Yes	Yes	No	No	No	No
<i>Cryptococcus</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	
<i>Histoplasma</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	No ^c	No ^c	No ^c	Yes
<i>Coccidioides</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	No ^c	No ^c	No ^c	Yes

^aNo = has minimal or no in vitro activity versus the pathogen; Yes = possesses adequate in vitro activity versus the pathogen.

^bIncludes *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia* species.

^cWhile the echinocandins display activity against the mycelial forms of endemic fungi such as *Histoplasma* spp., *Blastomyces* spp., and *Coccidioides* spp., they display significantly higher MIC values against the yeast forms of these organisms, and should not be used to treat these infections.

Data from Eschenauer et al.¹² and Dodds.⁷⁸

3. PATOGENESIS Y EPIDEMIOLOGÍA:

Las micosis sistémicas están fundamentalmente causadas por hongos patógenos que incluyen histoplasmosis, coccidiomicosis, criptococosis, blastomicosis, paracoccidiomicosis y sporotricosis. Pueden causar infección con resultado fatal, tanto en individuos sanos como en inmunodeprimidos, aunque en estos últimos la enfermedad es más grave.

Las micosis causadas por hongos oportunistas como *C. Albicans*, especies de *aspergillus*, *trichosporium*, *fusarium* etc... generalmente se producen en huéspedes inmunocomprometidos.

Aproximadamente del 2-4% de los pacientes hospitalizados desarrollan una infección nosocomial. Las infecciones bacterianas son el agente etiológico más habitual, sin embargo los hongos se están incrementando significativamente como agentes causales de infección nosocomial.

La infección puede adquirirse de la propia flora endógena o de manera exógena. La flora endógena incluye a los organismos comensales de la piel, tracto GI, genitourinario o respiratorio. *Ej Candida* habita en el tracto Gi en el 20-30% de los humanos.

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

Existe una compleja interacción entre factores del huésped y del patógeno para la adquisición y desarrollo de infecciones fúngicas. La infección se produce:

- por alteraciones en el balance de la flora normal, causadas por el uso de antibióticos o alteraciones del estatus nutricional.
- la fagocitosis por neutrófilos es el primer mecanismo que protege del establecimiento del hongo. En consecuencia los pacientes con reducido recuento de neutrófilos o disminución de su actividad tienen mayor riesgo, especialmente para *Candida* y *Aspergillus*.
- las células fúngicas pueden sobrevivir en el interior de los macrófagos debido a su posible resistencia a los enzimas lisosómicos.

4. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO:

El diagnóstico de la infección fúngica invasiva va acompañado de una cuidadosa evaluación de los síntomas clínicos, resultado de pruebas serológicas, examen histopatológicos y cultivos.

Estrategias de prevención y diagnóstico:

1. Profilaxis:

- Pacientes que reciben quimioterapia citotóxica para la prevención de infecciones por *Candida* y *Aspergillus*. Se administra durante los periodos de granulocitopenia
- Pacientes VIH: puede utilizarse fluconazol como profilaxis de *Cryptococcus* y *Candida* (incluida la profilaxis de *C. esofágica*), pero hay autores que no lo recomiendan por el elevado coste y la posible aparición de resistencias. (Solo recomendado si el recuento de CD4 < 50 células/mm³).

En áreas endémicas de histoplasmosis puede recomendarse la profilaxis con itraconazol si el recuento de CD4 < 150 células/mm³.

2. Tratamiento empírico anticipado: es la administración de agentes antifúngicos sistémicos cuando se instaura fiebre + neutropenia, a pesar de tratamiento antibiótico adecuado.

3. Profilaxis secundaria: es la administración de antifúngicos sistémicos (previo o durante el periodo de neutropenia) para prevenir la recaída de una infección fúngica confirmada durante un periodo previo de granulocitopenia.

(bibliografía recomendada: Ben De Pauw 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 Clinical Infectious Diseases 2008; 46:1813–21

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

HISTOPLASMOSIS

1. DEFINICIÓN: Infección causada por la inhalación de polvo cargado con las microconidias del hongo dimórgico *Histoplasma capsulatum*.

2. EPIDEMIOLOGÍA: Aunque la histoplasmosis se haya distribuida por todo el mundo, existen zonas endémicas como América del Norte o Centroamérica.

Los factores que influyen en su distribución son:

- Clima templado y humedad
- Suelos enriquecidos con nitrógeno (por contaminación por aves y murciélagos), que acelera la esporulación
- Palomares, gallineros, cuevas frecuentadas por murciélagos, edificios antiguos, pueden ser focos de infección.
- El aire puede transportar las esporas a largas distancias, infectando individuos sin contacto directo con la zona contaminada.

3. FISIOPATOLOGÍA: A T^a ambiente *Histoplasma* crece como un hongo filamentoso, con hifas septadas que terminan en micro y macroconidias de 2-14 micras de diámetro.

Si se remueve el suelo las conidias en forma de aerosoles pueden alcanzar los bronquios y los alvéolos pulmonares. En 2-3 días germinan y liberan levaduras que se multiplican por fisión binaria. En 9-15 días son fagocitadas por los macrófagos que no las destruyen e infectados migran a los ganglios linfáticos mediastínicos, hígado y bazo. En los tejidos se forman granulomas con una zona central de necrosis en los siguientes 2-4 meses. Estos focos se pueden calcificar con el paso de tiempo dejando levaduras viables atrapadas en el tejido necrótico. A pesar de ello tienen muy poca capacidad de proliferación dentro de las cápsulas fibróticas excepto en individuos inmunocomprometidos.

4. PRESENTACIÓN CLÍNICA: Los resultados de la infección por *Histoplasma* dependen de la interacción compleja entre el huésped, el patógeno y factores ambientales.

- huésped:
 - grado de inmunodepresión
 - presencia de inmunidad
- Factores ambientales:
 - tamaño del inóculo
 - exposición en un área cerrada
 - tiempo de exposición

La diseminación hematógena se produce probablemente en todos los individuos durante las primeras dos semanas, antes del desarrollo de la respuesta inmune específica. No es progresiva en la mayoría de los casos y conduce al desarrollo de granulomas calcificados en hígado y bazo.

Existen varios tipos de histoplasmosis (tabla 3):

1. Histoplasmosis pulmonar aguda
2. Histoplasmosis pulmonar crónica
3. Histoplasmosis diseminada aguda
4. Histoplasmosis diseminada crónica
5. Histoplasmosis en paciente VIH

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

1. Histoplasmosis pulmonar aguda:

- **Inóculo pequeño:** infección leve o asintomática, de curso generalmente benigno, con síntomas que desaparecen en pocas semanas desde su inicio.
- **Inóculo mayor:** los pacientes expuestos a un inóculo mayor durante la infección aguda primaria o reinfección, pueden experimentar una enfermedad aguda autolimitada, con síntomas similares a la gripe con fiebre, escalofríos, jaqueca, mialgia y tos no productiva.

2. Histoplasmosis pulmonar crónica:

Generalmente se presenta como una infección oportunista, debido a una anomalía estructural subyacente, como las lesiones resultantes de enfisema pulmonar.

Los pacientes presentan síntomas crónicos pulmonares y lesiones pulmonares apicales que progresan con inflamación, granulomas calcificados y fibrosis.

La enfermedad progresa en varios años en el 25-30% de los casos, asociado a la existencia de cavitaciones, fístulas broncopleurales, extensión a otras zonas del pulmón, insuficiencia pulmonar y frecuentemente la muerte.

3. Histoplasmosis diseminada:

En pacientes con exposición a grandes inóculos e inmunodeprimidos, puede no producirse la encapsulación de los patógenos en los macrófagos, lo que resulta en una diseminación, con parasitación persistente de las células del sistema mononuclear fagocítico.

- **Histoplasmosis aguda diseminada:** Se produce en niños y jóvenes con invasión masiva del sistema mononuclear fagocítico. Produce fiebre alta, náuseas, vómitos y diarrea. Se puede producir tos, dificultad respiratoria, adenopatías y hepatomegalia.
- **Histoplasmosis diseminada crónica:** la mayoría de adultos infectados manifiestan una forma leve de la enfermedad. Los no tratados pueden estar enfermos 10-20 años, con periodos asintomáticos y recaídas con pérdida de peso, debilidad y fatiga. En pacientes con neoplasias hematológicas o terapias inmunosupresoras, la enfermedad se produce con lesiones granulomatosas focales, compromiso de la médula ósea con trombocitopenia, anemia y leucemia. Es común la presencia de fiebre. Hepato/esplenomegalia y ulceración en el tracto GI

4. Histoplasmosis en pacientes VIH: En los sujetos afectados por el VIH se suele producir una “**histoplasmosis diseminada progresiva**” similar a la descrita en niños y jóvenes.

Se define como enfermedad que no mejora tras al menos 3 semanas de observación y está asociada a hallazgos físicos, radiológicos y/o pruebas de laboratorio de afectación extrapulmonar, acontecida como resultado de una infección inicial o reactivación de focos latentes.

Síntomas: fiebre, pérdida de peso, escalofríos, sudor nocturno, hepato y esplenomegalia, adenopatías, y anemia.

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

5. TRATAMIENTO :

5.1. PACIENTES NO VIH:

Objetivo: Resolución de anomalías clínicas, prevención de recaídas y erradicación de la infección siempre que sea posible.

Recomendaciones: El tratamiento antifúngico puede ser útil en pacientes sintomáticos cuyas condiciones no han mejorado durante el primer mes de infección. Fluconazol permanece como fármaco de segunda línea para el tratamiento de la histoplasmosis.

Los datos clínicos sobre el uso de los azoles como voriconazol y posaconazol son limitados. Si bien ambos tienen actividad contra Histoplasma, posaconazol parece ser más activo que el itraconazol.

Las equinocandinas no tienen actividad contra Histoplasma.

Los pacientes con enfermedad leve, autolimitada, enfermedad crónica diseminada, o histoplasmosis pulmonar crónica que no tienen inmunosupresión subyacente pueden ser tratados con itraconazol oral o anfotericina B intravenosa.

5.2. PACIENTES VIH:

Se realiza una terapia de inducción/consolidación con agentes antifúngicos de 12 semanas de duración, seguida de una terapia de mantenimiento a largo plazo con itraconazol.

En pacientes hospitalizados: Anfotericina B dosis de 50 mg / día (hasta 1 mg / kg por día) por vía intravenosa a una dosis acumulativa de 15 a 35 mg / kg (1 a 2 g). Puede realizarse terapia secuencial a itraconazol oral para completar un recorrido total de 12 semanas de terapia de inducción.

En pacientes no hospitalizados: itraconazol oral durante 12 semanas

En regiones con altas tasas de histoplasmosis (> 5 casos/100 pacientes año), se recomienda tratamiento con itraconazol 200 mg / día como terapia profiláctica . Fluconazol no es una alternativa aceptable, debido a su menor actividad y eficacia frente a H. capsulatum.

Aunque los pacientes que reciben profilaxis secundaria (terapia crónica de mantenimiento) podrían estar en bajo riesgo de recurrencia de las micosis sistémicas en cuanto sus recuentos de linfocitos T CD4 aumentan a > 100 células / microlitro en respuesta al TARGA, el número de pacientes que en los que se ha evaluado no es suficiente para justificar una recomendación de suspender la profilaxis.

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

Tabla 3 Clinical Manifestations and Therapy of Histoplasmosis

Type of Disease and Common Clinical Manifestations	Approximate Frequency (%) ^a	Therapy/Comments
Nonimmunosuppressed host		
<i>Acute pulmonary histoplasmosis</i>		
Asymptomatic or mild-moderate disease	50–99	<i>Asymptomatic, mild, or symptoms <4 weeks:</i> No therapy generally required. Itraconazole (200 mg 3 times daily for 3 days and then 200 mg once or twice daily for 6–12 weeks) is recommended for patients who continue to have symptoms for 11 months <i>Symptoms >4 weeks:</i> Itraconazole 200 mg once daily × 6–12 weeks ^b
Self-limited disease	1–50	<i>Self-limited disease:</i> Amphotericin B ^c 0.3–0.5 mg/kg/day × 2–4 weeks (total dose 500 mg) or ketoconazole 400 mg orally daily × 3–6 months can be beneficial in patients with severe hypoxia following inhalation of large inocula; Antifungal therapy generally not useful for arthritis or pericarditis; NSAIDs or corticosteroids can be useful in some cases
Mediastinal granulomas	1–50	Most lesions resolve spontaneously; surgery or antifungal therapy with amphotericin B 40–50 mg/day × 2–3 weeks or itraconazole 400 mg/day orally × 6–12 months can be beneficial in some severe cases; mild to moderate disease can be treated with itraconazole for 6–12 months
Moderately severe-severe diffuse pulmonary disease		Lipid amphotericin B 3–5 mg/kg/day followed by itraconazole 200 mg twice daily for 3 days then twice daily for a total of 12 weeks of therapy; Alternatively, in patients at low risk for nephrotoxicity, amphotericin B deoxycholate 0.7–1 mg/kg/day can be utilized; Methylprednisolone (0.5–1.0 mg/kg daily IV) during the first 1–2 weeks of antifungal therapy is recommended for patients who develop respiratory complications, including hypoxemia or significant respiratory distress
Inflammatory/fibrotic disease	0.02	<i>Fibrosing mediastinitis:</i> The benefit of antifungal therapy (itraconazole 200 mg twice daily × 3 months) is controversial but should be considered, especially in patients with elevated ESR or CF titers ≤1:32; surgery can be of benefit if disease is detected early; late disease cannot respond to therapy <i>Sarcoid-like:</i> NSAIDs or corticosteroids ^d can be of benefit for some patients <i>Pericarditis:</i> Severe disease: corticosteroids 1 mg/kg/day or pericardial drainage procedure
Chronic cavitary pulmonary histoplasmosis	0.05	Antifungal therapy generally recommended for all patients to halt further lung destruction and reduce mortality <i>Mild-moderate disease:</i> Itraconazole (200 mg 3 times daily for 3 days and then 1 or 2 times daily for at least 1 year; Some clinicians recommend therapy for 18–24 months due to the high rate of relapse; Itraconazole plasma concentrations should be obtained after the patient has been receiving this agent for at least 2 weeks <i>Severe disease:</i> Amphotericin B 0.7 mg/kg/day for a minimum total dose of 25–35 mg/kg is effective in 59–100% of cases and should be used in patients who require hospitalization or are unable to take itraconazole because of drug interactions, allergies, failure to absorb drug, or failure to improve clinically after a minimum of 12 weeks of itraconazole therapy
Histoplasma endocarditis		Amphotericin B (lipid formulations may be preferred, due to their lower rate of renal toxicity) plus a valve replacement is recommended; If the valve cannot be replaced, lifelong suppression with itraconazole is recommended
Central nervous system histoplasmosis		Amphotericin B should be used as initial therapy (lipid formulations at 5 mg/kg/day, for a total dosage of 175 mg/kg may be preferred, due to their lower rate of renal toxicity) for 4–6 weeks, followed by an oral azole (fluconazole or itraconazole 200 mg 2 or 3 times daily) for at least a year; Some patients may require lifelong therapy; Response to therapy should be monitored by repeat lumbar punctures to assess <i>Histoplasma</i> antigen levels, WBC, and CF antibody titers; Blood levels of itraconazole should be obtained to ensure adequate drug exposure

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

Continuación Tabla 3

Immunosuppressed host		
Disseminated histoplasmosis	0.02 – 0.05	<i>Disseminated histoplasmosis:</i> Untreated mortality 83–93%; relapse 5–23% in non-AIDS patients; therapy is recommended for all patients
Acute (Infantile)		<i>Nonimmunosuppressed patients:</i> Ketoconazole 400 mg/day orally × 6–12 months or amphotericin B 35 mg/kg IV
Subacute		<i>Immunosuppressed patients (non-AIDS) or endocarditis or CNS disease:</i> Amphotericin B >35 mg/kg × 3 months followed by fluconazole or itraconazole 200 mg orally twice daily × 12 months
Progressive histoplasmosis (immunocompetent patients and immunosuppressed patients without AIDS)		<i>Moderately severe to severe:</i> Liposomal amphotericin B (3.0 mg/kg daily), amphotericin B lipid complex (5.0 mg/kg daily), or deoxycholate amphotericin B (0.7–1.0 mg/kg daily) for 1–2 weeks, followed by itraconazole (200 mg twice daily for at least 12 months)
<i>Progressive disease of AIDS</i>	25–50*	<i>Mild to moderate:</i> Itraconazole (200 mg twice daily for at least 12 months) Amphotericin B 15–30 mg/kg (1–2 g over 4–10 weeks) ^f or itraconazole 200 mg three times daily for 3 days then twice daily for 12 weeks, followed by lifelong suppressive therapy with itraconazole 200–400 mg orally daily; Although patients receiving secondary prophylaxis (chronic maintenance therapy) might be at low risk for recurrence of systemic mycosis when their CD4 ⁺ T lymphocyte counts increase to >100 cells/microliter in response to HAART, the number of patients who have been evaluated is insufficient to warrant a recommendation to discontinue prophylaxis

AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; CF, complement fixation; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HAART, highly active antiretroviral therapy; NSAIDs, nonsteroidal antiinflammatory drugs; PO, orally.

*As a percentage of all patients presenting with histoplasmosis.

^bItraconazole plasma concentrations should be measured during the second week of therapy to ensure that detectable concentrations have been achieved. If the concentration is below 1 mcg/mL, the dose may be insufficient or drug interactions can be impairing absorption or accelerating metabolism, requiring a change in dosage. If plasma concentrations are greater than 10 mcg/mL, the dosage can be reduced.

^cDesoxycholate amphotericin B.

^dEffectiveness of corticosteroids is controversial.

^eAs a percentage of AIDS patients presenting with histoplasmosis as the initial manifestation of their disease.

^fLiposomal amphotericin B (AmBisome) may be more appropriate for disseminated disease.

Data from Deepe,¹⁶ Wheat et al.,¹⁸ and Wheat and Kauffman.¹⁹

6. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON EL TRATAMIENTO:

La respuesta al tratamiento se debe medir por la resolución de los parámetros de los radiológicos, serológicos y microbiológicos y una mejoría de los signos y síntomas de la infección.

Pueden realizarse pruebas antigénicas para monitorizar la terapia en pacientes con histoplasmosis diseminada. Las concentraciones de antígeno disminuyen con el tratamiento y se incrementan en caso de recaída.

Algunos autores recomiendan continuar el tratamiento antifúngico hasta la negativización del antígeno o hasta concentraciones menores de 4 Unidades.

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

BLASTOMICOSIS

1. DEFINICIÓN:

La blastomicosis norteamericana es una infección sistémica causada por el hongo *Blastomyces dermatitidis*, un hongo dimórfico que infecta principalmente los pulmones, sin embargo, puede presentar una variedad de manifestaciones clínicas pulmonares y extrapulmonares.

Se puede diseminar a casi todos los órganos del cuerpo, y aproximadamente el 40% de los pacientes presentan afectación de la piel, huesos y articulaciones, tracto genitourinario, incluso sin evidencia de enfermedad pulmonar.

La infección primaria se puede producir por la inhalación de las conidias que se convierten en levaduras en el pulmón.

Tras la inhalación, se produce una enérgica respuesta inflamatoria con el reclutamiento de neutrófilos en los pulmones seguido por una respuesta inmunitaria mediada por células y la formación de granulomas no caseificantes

2. EPIDEMIOLOGÍA:

La Blastomicosis pasó a llamarse blastomicosis norteamericana por su parecido a un hongo endémico de Sudamérica, *Blastomyces braziliensis*. La enfermedad es reconocida como endémica en el sudeste y sur de los estados centrales de los Estados Unidos, del medio oeste y provincias canadienses limítrofes de los Grandes Lagos. No obstante se han diagnosticado casos de blastomicosis norteamericana en África, norte de América del Sur, India y Europa.

B. dermatitidis es considerado como un habitante del suelo, se ha aislado en tierra con vegetación en descomposición, madera descompuesta, estiércol de paloma y en suelo húmedo y cálido de las zonas boscosas que es rico en restos orgánicos

3. FISIOPATOLOGÍA Y CLÍNICA:

Blastomyces no produce colonización.

Tipos de blastomicosis:

1. Blastomicosis pulmonar aguda: generalmente es una enfermedad asintomática o autolimitada caracterizada por fiebre, escalofríos y tos productiva purulenta con o sin hemoptisis. La presentación clínica puede ser difícil de diferenciar de otras infecciones respiratorias como la neumonía bacteriana.

2. Blastomicosis pulmonar esporádica (no epidémicas) puede presentarse como una enfermedad más crónica o subaguda, con fiebre suave, sudoración nocturna, pérdida de peso y tos productiva. Más parecida a una tuberculosis que a neumonía bacteriana.

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

BLASTOMICOSIS

3. Blastomycosis pulmonar crónica se caracteriza por fiebre, malestar general, pérdida de peso, sudores nocturnos, dolor en el pecho y tos productiva.

Similar a una tuberculosis y con frecuencia con evidencia de enfermedad diseminada, que puede aparecer de 1 a 3 años tras la neumonía primaria.

Puede producirse reactivación de la enfermedad a nivel pulmonar o en otros órganos como un nuevo foco de infección.

En aproximadamente el 40% de los pacientes, la diseminación no está acompañada por la reactivación de la enfermedad pulmonar.

Los órganos más afectados en la enfermedad diseminada son la piel y huesos, aunque y con menos frecuencia la próstata, mucosa orofaríngea, y vísceras abdominales.

La afectación del SNC, aunque poco común, se asocia con una mayor tasa de mortalidad.

4. TRATAMIENTO:

(Tabla 4)

4.1. PACIENTES NO VIH:

En pacientes con blastomycosis pulmonar leve, la administración o no de tratamiento dependerá de la clínica, estado inmunológico del paciente, y la toxicidad de los fármacos antifúngicos.

Deben de tratarse los pacientes inmunocomprometidos, pacientes con enfermedad pulmonar progresiva o con enfermedad extrapulmonar.

En el caso de la enfermedad limitada a los pulmones, deberá hacerse un seguimiento por si hay evidencia de reactivación o progresión de la enfermedad.

4.2. PACIENTES VIH:

Por razones desconocidas, blastomycosis es una enfermedad oportunista poco frecuente entre los individuos inmunocomprometidos, incluyendo pacientes con SIDA,.

Puede producirse como complicación tardía de la infección por VIH (linfocitos CD4 < 200 células/mm³) y frecuentemente fatal

En esta población es frecuente la enfermedad diseminada con afectación del SNC .

Tratamiento: terapia de inducción con anfotericina B (dosis total acumulada de 1 g), seguido de tratamiento crónico con un azol oral (itraconazol).

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

BLASTOMICOSIS

Tabla 4

Therapy of Blastomycosis		
Type of Disease	Preferred Treatment	Comments
Pulmonary^a		
Life-threatening	Amphotericin B ^b IV 0.7–1 mg/kg/day IV (total dose 1.5–2.5 g)	Patients can be initiated on amphotericin B and changed to oral itraconazole 200–400 mg orally daily once patient is clinically stabilized and a minimum dose of 500 mg of amphotericin B has been administered
Mild to moderate	Itraconazole 200 mg orally twice daily × ≥ 6 months ^c	<i>Alternative therapy:</i> Ketoconazole 400–800 mg orally daily × ≥ 6 months or fluconazole 400–800 mg orally daily × ≥ 6 months ^d <i>In patients intolerant of azoles or in whom disease progresses during azole therapy:</i> Amphotericin B 0.5–0.7 mg/kg/day IV (total dose 1.5–2.5 g)
Disseminated or extrapulmonary		
CNS	Amphotericin B 0.7–1 mg/kg/day IV (total dose 1.5–2.5 g)	For patients unable to tolerate a full course of amphotericin B, consider lipid formulations of amphotericin B or fluconazole ≥ 800 mg orally daily
Non-CNS		
Life-threatening	Amphotericin B 0.7–1 mg/kg/day IV (total dose 1.5–2.5 g)	Patients can be initiated on amphotericin B and changed to oral itraconazole 200–400 mg orally daily once stabilized
Mild to moderate	Itraconazole 200–400 mg orally daily × ≥ 6 months	Ketoconazole 400–800 mg orally daily or fluconazole 400–800 mg orally daily × ≥ 6 months <i>In patients intolerant of azoles or in whom disease progresses during azole therapy:</i> Amphotericin B 0.5–0.7 mg/kg/day IV (total dose 1.5–2.5 g) <i>Bone disease:</i> Therapy with azoles should be continued for 12 months
Immunocompromised host (including patients with AIDS, transplants, or receiving chronic glucocorticoid therapy)		
Acute disease	Amphotericin B 0.7–1 mg/kg/day IV (total dose 1.5–2.5 g)	Patients without CNS infection can be switched to itraconazole once clinically stabilized and a minimum dose of 1 g of amphotericin B has been administered; long-term suppressive therapy with an azole is advised
Suppressive therapy	Itraconazole 200–400 mg orally daily	For patients with CNS disease or those intolerant of itraconazole, consider fluconazole 800 mg orally daily

AIDS, acquired immunodeficiency syndrome.

^aSome patients with acute pulmonary infection can have a spontaneous cure. Patients with progressive pulmonary disease should be treated.

^bDesoxycholate amphotericin B.

^cIn patients not responding to 400 mg, dosage should be increased by 200 mg increments every 4 weeks to a maximum of 800 mg daily.

^dTherapy with ketoconazole is associated with relapses, and fluconazole therapy achieves a lower response rate than itraconazole.

Data from Wheat and Kauffman¹⁹ and O'Shaughnessy et al.²¹

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

COCCIDIOMICOSIS

1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA: La coccidioidomicosis es una infección fúngica causada por *Coccidioides immitis*, un hongo dimórfico encuentra en el suroeste y oeste de Estados Unidos, así como en algunas partes de Méjico y América del Sur.

Los factores de riesgo de contraer la infección vienen recogidos en la tabla siguiente:

Tabla 5	Risk Factors for Severe, Disseminated Infection with Coccidioidomycosis
	Race (Filipinos > African-Americans > Native Americans > Hispanics > Asians)
	Pregnancy (especially when infection is acquired or reactivated in the second or third trimester)
	Compromised cellular immune system, including
	AIDS patients
	Patients receiving
	Corticosteroids
	Immunosuppressive agents
	Chemotherapy
	Male gender
	Neonates
	Patients with B or AB blood types

AIDS, acquired immune deficiency syndrome.

Data from Galgiani JM, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, et al. Practice guidelines for the treatment of coccidioidomycoses. Clin Infect Dis 2005;30:658-661.

2. FISIOPATOLOGÍA:

Las personas entran en contacto con el hongo a través de suelo contaminado durante el trabajo ganadero, tormentas de polvo, proximidad de obras y excavaciones arqueológicas. Las artroconidias se inhalan entrando en el árbol respiratorio, donde se transforman en esférulas, que se reproducen produciendo endosporas.

Provoca una respuesta inflamatoria aguda en el tejido similar a la histoplasmosis, con infiltración de células mononucleares, y formación de granulomas

3. PRESENTACIÓN CLÍNICA:

La coccidioidomicosis se puede presentar como una infección primaria no complicada del tracto respiratorio que se resuelve espontáneamente o como una enfermedad pulmonar progresiva o diseminada.

En la **enfermedad asintomática** (60% de los pacientes), se presentan síntomas inespecíficos a menudo indistinguibles de las infecciones respiratorias comunes, como fiebre, tos, dolor de cabeza y de garganta, mialgias y fatiga. Puede aparecer una erupción difusa durante los primeros días de la enfermedad. La neumonía primaria puede ser la primera manifestación de la enfermedad.

La Neumonía crónica, persistente o **coccidioidomicosis pulmonar persistente** (enfermedad primaria > 6 semanas) se complica por hemoptisis, cicatrización pulmonar y formación de cavidades o fístulas bronquiales. Se puede producir necrosis del tejido pulmonar.

La fiebre del Valle (25% de los pacientes) se caracteriza por eritema nodoso y eritema multiforme en la parte superior del tronco y extremidades, en asociación con dolores articulares difusos o fiebre.

La enfermedad diseminada se produce en menos de 1% de los pacientes infectados. Se extiende a la piel, ganglios linfáticos, huesos, meninges...

En los pacientes con SIDA se puede producir una **coccidiomicosis miliar** con diseminación rápida y generalizada y hemocultivos positivos para *C.Inmitis*.

Puede producirse **infección del SNC**. Los síntomas meníngeos se pueden producir sin síntomas de enfermedad pulmonar.

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

COCCIDIOMICOSIS

4. TRATAMIENTO (tabla 6): La coccidiomicosis es difícil de tratar y sus resultados son impredecibles. La eficacia de la terapia antifúngica es menos segura que en otros tipos de infecciones.

4.1. OBJETIVO: Resolución de los signos y síntomas de la infección, reducción de las concentraciones séricas de anticuerpos y el retorno de la función de los órganos afectados. También sería deseable prevenir la recaída de la enfermedad al interrumpir la terapia, aunque actualmente constituye un objetivo difícil de alcanzar.

4.2. AGENTES ANTIFÚNGICOS:

- AZOLES (fluconazol 800-400mg/día e itraconazol 200-300 mg 2 o 3 veces al día): Han reemplazado a anfotericina B como terapia inicial para el tratamiento de la infección crónica o diseminada.
- ANFOTERICINA B (0,5-1,5 mg/kg/día): Reservada para pacientes con insuficiencia respiratoria, enfermedad rápidamente progresiva o mujeres embarazadas.
- Las combinaciones de antifúngicos de grupos distintos no se han evaluado en estos pacientes y existe un hipotético riesgo de antagonismo. Algunos clínicos establecen la combinación anfotericina B + azol para casos severos.

INFECCIÓN RESPIRATORIA PRIMARIA
Pacientes asintomáticos: Sin tratamiento, solo visitan de seguimiento para identificar de forma temprana evidencias de complicaciones pulmonares o extrapulmonares
Pacientes con inóculo grande, infección severa, factores de riesgo: antifúngicos azoles
Pacientes con neumonía difusa con infiltrados reticulonodulares o infección miliar: Inicio: anfotericina B varias semanas Consolidación: antifúngicos azoles Duración de la terapia al menos 1 año
Pacientes con inmunodeficiencia: Profilaxis secundaria: azol oral
INFECCIÓN DE LA CAVIDAD PULMONAR
Pacientes asintomáticos: no precisan tratamiento
Pacientes sintomáticos: azol oral (aunque se ha observado recurrencia al discontinuar al tratamiento). La resección quirúrgica de cavidades localizadas puede ser una opción si los riesgos no son demasiados altos.
ENFERMEDAD EXTRAPULMONAR (DISEMINADA)
Enfermedad no meníngea: Inicio: azol oral Alternativa: anfotericina B pacientes con lesiones graves o de localización vertebral.
Enfermedad meníngea: De elección: fluconazol 400mg/día (alter itraconazol 400-600 mg/día) + terapia supresora de por vida Pacientes que no responden a azoles: anfotericina B intratecal 0,01 a 1,5 mg desde diario hasta semanal. Se comienza con bajas dosis y se titula en función de tolerancia.

Tabla 6

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

CRYPTOCOCOSIS

1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA: La cryptococosis es una infección micótica sistémica, no contagiosa, causada por la levadura capsulada *Cryptococcus neoformans*. Su habitat es el suelo, generalmente abundante en excrementos de paloma.

La infección se adquiere por inhalación .

C. neoformans no produce toxinas, el polisacárido capsular constituye su principal factor de virulencia.

Existen cuatro serotipos de *C. neoformans* (A a D). Los pacientes con SIDA son casi siempre infectados por serotipos A y D .

Su predilección por el SNC parece ser causada por la falta de inmunoglobulinas y complemento, y el medio de crecimiento excelente que ofrece LCR.

La enfermedad puede permanecer localizada en los pulmones o difundir a otros tejidos, en particular al sistema nervioso central, aunque la piel también puede verse afectada. Puede producirse la diseminación hematológica ,generalmente en el huésped inmunocomprometido aunque también en pacientes inmunocompetentes.

La cryptococosis está presente en 7,5% a 10% de los pacientes con SIDA y la implicación del SNC en el 18% al 50% de los mismos.

2. PRESENTACIÓN CLÍNICA: En humanos la Criptococosis primaria casi siempre ocurre en los pulmones, en forma de infección subclínica.

Las infecciones sintomáticas se manifiestan con tos, estertores y dificultad respiratoria, que generalmente resuelven espontáneamente.

La meningitis criptocócica en los pacientes no VIH, presenta síntomas inespecíficos: rigidez de nuca, dolor de cabeza, fiebre, náuseas, vómitos y alteración del estado mental .

Síntomas menos comunes: alteraciones visuales (fotofobia y visión borrosa), papiledema, convulsiones, y afasia.

3. TRATAMIENTO: La elección del tratamiento dependerá del lugar de la infección y del estado inmunológico del huésped. (tabla7)

3.1. PACIENTES NO INMUNOCOMPROMETIDOS:

Individuos inmunocompetentes con **enfermedad pulmonar aislada** y sin evidencia de enfermedad del SNC: simple observación.

Infección sintomática: administrar fluconazol o anfotericina B.

Antes de la introducción de la anfB la meningitis cryptococica tenía casi siempre un desenlace fatal, aproximadamente el 86% de los pacientes fallecían en el plazo de un año. El uso de anf B (1 a 1,5 mg / kg/día) resultó en tasas de curación del 64%. Se puede combinar con flucitosina, reduciendo así la dosis de anfB a causa de sinergia entre los dos agentes antifúngicos.

La potencial toxicidad renal y la necesidad de terapia prolongada han hecho que este régimen no se recomiende.

Recomendaciones: inicio de 2 semanas con anfB +terapia de consolidación con fluconazol (8 y 10 semanas).

Opcionalmente, se puede realizar un ciclo de 6-12 meses de terapia de supresión con fluconazol.

AnfB intratecal (0,5 mg lumbar, intraventricular, 2 o 3 veces /semana) no se recomienda excepto en pacientes muy enfermos , con enfermedad recurrente o progresiva a pesar del tratamiento con anfB iv.

Produce como efecto adverso aracnoiditis y parestesias. Puede administrarse combinado con AnfB iv.

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

CRYPTOCOCOSIS

Tabla 7

Therapy of Cryptococcosis^{a,b}

Type of Disease and Common Clinical Manifestations	Therapy/Comments
Nonimmunocompromised host	Comparative trials for amphotericin B ^d versus azoles not available
Isolated pulmonary disease (without evidence of CNS infection)	<i>Asymptomatic disease:</i> Drug therapy generally not required; observe carefully or fluconazole 400 mg orally daily × 3–6 months
Cryptococemia with positive serum antigen titer (>1:8), cutaneous infection, a positive urine culture, or prostatic disease	<i>Mild to moderate symptoms:</i> Fluconazole 200–400 mg orally daily × 3–6 months
Recurrent or progressive disease not responsive to amphotericin B; Isolated pulmonary disease (without evidence of CNS infection)	<i>Severe disease or inability to take azoles:</i> Amphotericin B 0.4–0.7 mg/kg/day (total dose of 1–2 g) Clinician must decide whether to follow the pulmonary therapeutic regimen or the CNS (disseminated) regimen
	Amphotericin B ^d IV 0.5–0.75 mg/kg/day + IT amphotericin B 0.5 mg 2–3 times weekly
	<i>Mild to moderate symptoms or asymptomatic with a positive pulmonary specimen:</i> Fluconazole 200–400 mg orally daily × lifelong
	or
	Itraconazole 200–400 mg orally daily × lifelong
	or
	Fluconazole 400 mg orally daily + flucytosine 100–150 mg/kg/day orally × 10 weeks
	<i>Severe disease:</i> Amphotericin B until symptoms are controlled, followed by fluconazole
CNS disease	
Acute (induction/consolidation therapy) (follow all regimens with suppressive therapy)	Amphotericin B ^d IV 0.7–1 mg/kg/day + flucytosine 100 mg/kg/day orally × ≤ 2 weeks, then fluconazole 400 mg orally daily × ≤ 8 weeks*
	or
	Amphotericin B ^d IV 0.7–1 mg/kg/day + flucytosine 100 mg/kg/day orally × 6–10 weeks*
	or
	Amphotericin B ^d IV 0.7–1 mg/kg/day × 6–10 weeks*
	or
	Fluconazole 400–800 mg orally daily × 10–12 weeks
	or
	Itraconazole 400–800 mg orally daily × 10–12 weeks
	or
	Fluconazole 400–800 mg orally daily + flucytosine 100–150 mg/kg/day orally × 6 weeks*
	or
	Lipid formulation of amphotericin B IV 3–6 mg/kg/day × 6–10 weeks
	<i>Note:</i> Induction therapy with azoles alone is discouraged.
CNS disease	Amphotericin B ^d IV 0.7–1 mg/kg/day + flucytosine 100 mg/kg/day orally × 2 weeks, followed by fluconazole 400 mg orally daily for a minimum of 10 weeks (in patients intolerant to fluconazole, substitute itraconazole 200–400 mg orally daily)
	or
	Amphotericin B ^d IV 0.7–1 mg/kg/day + 5-flucytosine 100 mg/kg/day orally × 6–10 weeks
	or
	Amphotericin B ^d IV 0.7–1 mg/kg/day × 10 weeks
	<i>Refractory disease:</i> Intrathecal or intraventricular amphotericin B

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

CRYPTOCOCOSIS

3.2 PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS: Los pacientes deben ser tratados de igual manera que los inmunocompetentes con afectación del SNC.

Los pacientes VIH son de alto riesgo de enfermedad diseminada, por lo que se recomienda terapia de **mantenimiento** de por vida con fluconazol (alternativa: itraconazol).

Tratamiento de inicio: anfB+flucitosina o (anfB monoterapia, si intolerancia a flucitosina) durante 2 semanas.

Tratamiento de consolidación: fluconazol 8 semanas o hasta negativización de los cultivos.

Las formulaciones lipídicas de anfB pueden ser efectivas pero las dosis optimas se desconocen.

Los sujetos VIH tienen una alta mortalidad asociada al aumento de la presión intracraneal. Se recomienda la administración de acetazolamida o manitol.

4. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS:

La cryptococosis con afectación del SNC, presenta un curso habitual de semanas a meses de deterioro progresivo, con un 80% de muerte entre pacientes no tratados durante el primer año.

El pronóstico de la meningitis criptocócica depende en gran medida de factores subyacentes predisponentes del huésped.

Factores positivos:

- Aunque la determinación de antígeno de criptococo es positivo en el 90% de los pacientes con meningitis, menos de la mitad desarrollan anticuerpos contra el polisacárido capsular. Los que producen anticuerpos tienen un pronóstico ligeramente mejor.
- La presencia de cefalea es un síntoma favorable, ya que conduce a un diagnóstico precoz.

Factores negativos: Se prevén malos resultados con la presencia de una o más enfermedades subyacentes (incluyendo trastornos hematopoyéticos y SIDA), terapia con corticosteroides o inmunosupresores, titulación en suero de antígeno capsular 1:32, y después de la terapia de 1:8.

En los pacientes sin SIDA, se puede hacer un seguimiento de los títulos de Ag para evaluar la respuesta a la terapia antifúngica.

En los pacientes de SIDA, la disminución de la titulación de Ag no son necesariamente predictivos de éxito, y rara vez se negativizan al término de la terapia.

Continuación Tabla 7

Immunocompromised patients	
Non-CNS pulmonary and extrapulmonary disease	Same as nonimmunocompromised patients with CNS disease
CNS disease	Amphotericin B ^d IV 0.7–1 mg/kg/day × 2 weeks, followed by fluconazole 400–800 mg orally daily 8–10 weeks, followed by fluconazole 200 mg orally daily × 6–12 months (in patients intolerant to fluconazole, substitute itraconazole 200–400 mg orally daily)
	<i>Refractory disease:</i> Intrathecal or intraventricular amphotericin B
HIV-infected patients	
Suppressive/maintenance therapy	Fluconazole 200–400 mg orally daily × lifelong or Itraconazole 200 mg orally twice daily × lifelong or Amphotericin B IV 1 mg/kg 1–3 times weekly × lifelong

HIV, human immunodeficiency virus; IT, intrathecal.

^dWhen more than one therapy is listed, they are listed in order of preference.

^eSee text for definitions of induction, consolidation, suppressive/maintenance therapy, and prophylactic therapy.

^fDeoxycholate amphotericin B.

^gIn patients with significant renal disease, lipid formulations of amphotericin B can be substituted for deoxycholate amphotericin B during the induction.

^hOr until cerebrospinal fluid (CSF) cultures are negative

Data from Bennett et al.,³ Francis and Walsh,²⁴ Powderly et al.,²⁵ Saag et al.,²⁶ and van der Horst et al.²⁷

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

INFECCIONES POR CANDIDA

CANDIDIASIS HEMATÓGENA (CANDIDEMIA)

1. EPIDEMIOLOGÍA: La incidencia de infecciones fúngicas causadas por especies de *Candida* ha aumentado considerablemente en las últimas tres décadas. Son una causa importante de morbilidad y mortalidad entre los pacientes gravemente enfermos. *C. albicans* representa aproximadamente 50% de las especies de *Candida*, pero especies no-*albicans*, incluyendo *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. parapsilosis*, son cada vez más frecuentes. Infecciones por *Candida lusitanae* son una causa de fungemia en pacientes con cáncer; *C. parapsilosis* ha surgido como el segundo patógeno más común, después de *C. albicans*, en pacientes de la UCI neonatal.

2. FISIOPATOLOGÍA: La candidemia se produce fundamentalmente a través del tracto GI o por la presencia de cateteres intravasculares. Los pacientes de alto riesgo de infecciones fúngicas invasivas son: inmunodeprimidos, con neoplasias hematológicas o linforreticulares, diabetes, y los que reciben tratamiento inmunosupresor con dosis altas de corticosteroides, inmunosupresores, agentes antineoplásicos, o agentes antimicrobianos de amplio espectro.

Los principales factores de riesgo se resumen en la tabla 8:

Tabla 8	Risk Factors for Invasive Candidiasis
Colonization	Corrected colonization index (CCI) $\geq 0.4^a$ Colonization index (CI) $\geq 0.8^a$ <i>Candida spp.</i> cultured from sites other than blood Candiduria
Antibiotic use	Number of antibiotics prior to infection (per additional antibiotics) Use of 2 or more antibiotics Use of broad spectrum antibiotics in previous 10 days
Surgery	Surgery on ICU admission Gastro-abdominal surgery Abdominal drainage Elective surgery Cardiopulmonary bypass time > 120min Hickman catheter
Foreign devices	Central venous catheter Triple lumen catheter in patients who have undergone surgery Bladder catheter

Renal failure and dialysis
Prior hemodialysis Hemofiltration procedures Increased serum creatinine ^b New onset hemodialysis within 3 days of admission to ICU Acute renal failure
Underlying disease/baseline characteristics
Total parenteral nutrition Diabetes mellitus Apache II (per point) Signs of severe sepsis Diarrhea at any time Mechanical ventilation ≥ 10 days Hospital acquired bacterial infection Bacterial peritonitis by ICU day 11 Gastrointestinal disease ICU length of stay Transferred from other hospital Use of corticosteroids Profound neutropenia (ANC < 100/mm ³)

^aCI = the ratio of number of nonblood distinct body sites (dbs) heavily colonized with identical strains to total number of dbs; CCI = the product of the CI and the ratio of the number of dbs showing heavy growth ($\geq 10^5$ CFU/mL) to the total of dbs growing *Candida spp.*

^bSerum creatinine >1.2 mg/dl in females, >1.6 mg/dl in males
Data from Lam et al.²⁴ and Wey et al.²⁵

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

CANDIDEMIA

3. PRESENTACIÓN CLÍNICA: La enfermedad diseminada por *C. albicans* puede afectar a uno o a múltiples órganos, especialmente al riñón, cerebro, miocardio, piel, ojos, los huesos y articulaciones.

En la mayoría de los pacientes, se forman micro y macro abscesos.

La afectación de Hígado y bazo común en pacientes sometidos a quimioterapia por leucemia aguda o linfoma es de difícil tratamiento.

Síntomas:

1. Fiebre aguda, taquicardia, taquipnea, y de vez en cuando, escalofríos o hipotensión. La clínica generalmente es indistinguible de la observada con sepsis de origen bacteriano.
2. Aparecen fiebres intermitentes y malestar sólo cuando hay fiebre.
3. Deterioro progresivo, con o sin fiebre.
4. La candidiasis hepatoesplénica a menudo sólo se manifiesta con fiebre mientras el paciente permanece neutropénico (<1.000cels/mm³)

4. TRATAMIENTO:

Los estudios realizados ponen de manifiesto que un inicio temprano de la terapia antifúngica es muy importante.

El retraso del tratamiento empírico antifúngico más de 12 horas tras el resultado positivo en una muestra sanguínea se asocia con una mayor mortalidad.

A pesar de existir una mayor conciencia de la importancia de tratar a los pacientes con hemocultivos positivos, la mortalidad asociada con candidemia sigue siendo alta.

Tabla 9 Therapy of Invasive Candidiasis^{7,34}

Type of Disease and Common Clinical Manifestations	Therapy/Comments
Prophylaxis of candidemia	
Nonneutropenic patients ^a	Not recommended except for severely ill/high-risk patients in whom fluconazole IV/PO 400 mg daily should be used (see text)
Neutropenic patients ^a	The optimal duration of therapy is unclear but at a minimum should include the period at risk for neutropenia: Fluconazole IV/PO 400 mg daily or itraconazole solution 2.5 mg/kg every 12 hours PO or micafungin 50 mg (1 mg/kg in patients under 50 kg) intravenously daily
Solid-organ transplantation, liver transplantation	<i>Patients with two or more key risk factors^b:</i> Amphotericin B IV 10–20 mg daily or liposomal amphotericin B (AmBisome) 1 mg/kg/day or fluconazole 400 mg orally daily
Empirical antifungal therapy (unknown <i>Candida</i> species)	
Suspected disseminated candidiasis in febrile nonneutropenic patients	None recommended; data are lacking defining subsets of patients who are appropriate for therapy (see text)
Febrile neutropenic patients with prolonged fever despite 4–6 days of empirical antibacterial therapy	<i>Treatment duration:</i> Until resolution of neutropenia An echinocandin ^d is a reasonable alternative; Voriconazole can be used in selected situations (see text)
Less critically ill patients with no recent azole exposure	An echinocandin ^d or fluconazole (loading dose of 800 mg [12 mg/kg], then 400 mg [6 mg/kg] daily)
Additional mold coverage is desired	Voriconazole
Empirical therapy of candidemia and acute hematogenously disseminated candidiasis	
Nonimmunocompromised host ^c	<i>Treatment duration:</i> 2 weeks after the last positive blood culture and resolution of signs and symptoms of infection <i>Remove existing central venous catheters when feasible plus</i> fluconazole (loading dose of 800 mg [12 mg/kg], then 400 mg [6 mg/kg] daily) or an echinocandin ^d
Patients with recent azole exposure, moderately severe or severe illness, or who are at high risk of infection due to <i>C. glabrata</i> or <i>C. krusei</i>	An echinocandin ^d
Patients who are less critically ill and who have had no recent azole exposure	Transition from an echinocandin to fluconazole is recommended for patients who are clinically stable and have isolates (eg, <i>C. albicans</i>) likely to be susceptible to fluconazole Fluconazole

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

CANDIDEMIA

La terapia debe continuar durante 2 semanas tras del último hemocultivo positivo y la resolución de signos y síntomas de infección.

Todos los pacientes deben someterse a un examen oftalmológico para excluir la posibilidad de endoftalmitis por candida.

4.1. PACIENTES INMUNOCOMPETENTES:

4.1.1 PROFILAXIS: El uso de fluconazol para tratamiento empírico o profilaxis de candidiasis invasiva se ha incrementado de manera exponencial en la última década en las unidades de cuidados intensivos.

Aunque la UCI presenta una tasa de > 10% de candidiasis invasiva, esta se da generalmente en pacientes de alto riesgo como pacientes sometidos a trasplante, o en pacientes con uno o más de los siguientes factores de riesgo a partir del 3^a día de estancia en UCI:

- Instauración de diálisis
- Tratamiento con antibióticos de amplio espectro
- Diabetes
- Nutrición parenteral.

El tratamiento de la candidiasis debe guiarse por el conocimiento de las especies infectivas, el estado clínico del paciente, cuando esté disponible la susceptibilidad antifúngica de la especie aislada, y si el paciente ha recibido terapia antifúngica previamente

Therapy of specific pathogens	
<i>Candida albicans</i> , <i>Candida tropicalis</i> , <i>Candida parapsilosis</i>	Fluconazole IV/PO 6 mg/kg/day or an echinocandin ^d or amphotericin B IV 0.7 mg/kg/day plus fluconazole IV/PO 800 mg/day. Amphotericin B deoxycholate 0.5–1.0 mg/kg daily or a lipid formulation of amphotericin B (3–5 mg/kg daily) are alternatives in patients who are intolerant to other antifungals; Transition from Amphotericin B deoxycholate or a lipid formulation of amphotericin B to fluconazole is recommended in patients who are clinically stable and whose isolates are likely to be susceptible to fluconazole (eg <i>C. albicans</i>). Voriconazole (400 mg [6 mg/kg] twice daily x 2 doses then 200 mg [3 mg/kg] twice daily thereafter) is efficacious, but offers little advantage over fluconazole; It may be utilized as step-down oral therapy for selected cases of candidiasis due to <i>C. krusei</i> or voriconazole-susceptible <i>C. glabrata</i>
<i>Candida krusei</i>	<i>Patients intolerant or refractory to other therapy^e:</i> Amphotericin B lipid complex IV 5 mg/kg/day Liposomal amphotericin B IV 3–5 mg/kg/day Amphotericin B colloid dispersion IV 2–6 mg/kg/day Amphotericin B IV ≤1 mg/kg/day or an echinocandin ^d
<i>Candida lusitanae</i>	Fluconazole IV/PO 6 mg/kg/day
<i>Candida glabrata</i>	An echinocandin ^d (Transition to fluconazole or voriconazole therapy is not recommended without confirmation of isolate susceptibility)
Neutropenic host ^f	<i>Treatment duration:</i> Until resolution of neutropenia <i>Remove existing central venous catheters when feasible, plus:</i> Amphotericin B IV 0.7–1 mg/kg/day (total dosages 0.5–1 g) or <i>Patients failing therapy with traditional amphotericin B:</i> Lipid formulation of amphotericin B IV 3–5 mg/kg/day <i>Treatment duration:</i> Until calcification or resolution of lesions <i>Stable patients:</i> Fluconazole IV/PO 6 mg/kg/day <i>Acutely ill or refractory patients:</i> Amphotericin B IV 0.6–0.7 mg/kg/day
Chronic disseminated candidiasis (hepatosplenic candidiasis)	<i>Asymptomatic disease:</i> Generally no therapy is required <i>Symptomatic or high-risk patients^g:</i> Removal of urinary tract instruments, stents, and Foley catheters, +7–14 days therapy with fluconazole 200 mg orally daily or amphotericin B IV 0.3–1 mg/kg/day
Urinary candidiasis	

PO, orally.

^aPatients at significant risk for invasive candidiasis include those receiving standard chemotherapy for acute myelogenous leukemia, allogeneic bone marrow transplants, or high-risk autologous bone marrow transplants. However, among these populations, chemotherapy or bone marrow transplant protocols do not all produce equivalent risk, and local experience should be used to determine the relevance of prophylaxis.

^bRisk factors include retransplantation, creatinine of more than 2 mg/dL, choledochojunostomy, intraoperative use of 40 units or more of blood products, and fungal colonization detected within the first 3 days after transplantation.

^cTherapy is generally the same for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)/non-AIDS patients except where indicated and should continued for 2 weeks after the last positive blood culture and resolution of signs and symptoms of infection. All patients should receive an ophthalmologic examination. Amphotericin B can be switched to fluconazole (intravenous or oral) for the completion of therapy. Susceptibility testing of the infecting isolate is a useful adjunct to species identification during selection of a therapeutic approach because it can be used to identify isolates that are unlikely to respond to fluconazole or amphotericin B. However, this is not currently available at most institutions.

^dEchinocandin = caspofungin 70 mg loading dose, then 50 mg IV daily maintenance dose, or micafungin 100 mg daily, or anidulafungin 200 mg loading dose, then 100 mg daily maintenance dose.

^eOften defined as failure of ≥500 mg amphotericin B, initial renal insufficiency (creatinine ≥2.5 mg/dL or creatinine clearance <25 mL/min), a significant increase in creatinine (to 2.5 mg/dL for adults or 1.5 mg/dL for children), or severe acute administration-related toxicity.

^fPatients who are neutropenic at the time of developing candidemia should receive a recombinant cytokine (granulocyte colony-stimulating factor or granulocyte-monocyte colony-stimulating factor) that accelerates recovery from neutropenia.

^gPatients at high risk for dissemination include neutropenic patients, low-birth-weight infants, patients with renal allografts, and patients who will undergo urologic manipulation.

Data from NCCLS³; Pappas et al.¹⁴

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

CANDIDEMIA

4.1.2 TRATAMIENTO EMPIRICO: Hay pocos datos disponibles para evaluar el papel de fluconazol como terapia empírica en sospecha de fungemia u otros aislamientos diferentes a *C. albicans*.

Fluconazol tiene poca actividad frente especies de *Aspergillus* y algunas cepas de *Candida* no *albicans*.

Algunos clínicos recomiendan **Anfotericina B** como tratamiento de elección en pacientes con sospecha de fungemia.

Su uso **debe limitarse a** :

- Pacientes con colonización por *Candida* en sitios múltiples
- Presencia de múltiples factores de riesgo
- ausencia de otras causas de fiebre sin corregir.

4.1.3 TERAPIA DIRIGIDA: Estudios aleatorizados en pacientes no neutropénicos han demostrado que los azoles (fluconazol o voriconazol) y anfotericina B deoxicolato son igualmente efectivos. Equinocandinas son al menos tan eficaces como la anfotericina B o fluconazol.

Debe considerarse terapia alternativa a fluconazol cuando:

- Anterior exposición a azoles
- Se precise un espectro más amplio un espectro más amplio, (Ej pacientes con neutropenia persistente)
- Aislamiento de especies no *albicans* durante o inmediatamente después del tratamiento con azoles
- Pacientes inestables o severamente inmunocomprometidos

Los neonatos se tratan con Anf B por su perfil favorable de eficacia-seguridad en esta población.

Alternativas: micafungina y caspofungina

4.2. PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS: La presencia de candidemia se asocia con la evidencia de enfermedad diseminada en más del 70% de los pacientes y con una tasa de mortalidad del 70% al 80%.

La terapia debe incluir :

- Retirada del catéter y la administración de un agente antimicótico sistémico.
- Monitorización con hemocultivos seriados y exámenes físicos , particularmente de la retina
- Si hay neutropenia se pueden administrar factores estimulantes de colonias que aceleran la recuperación de la misma.

4.2.1 PROFILAXIS:

• **Pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos:** Fluconazol, posaconazol, micafungina y caspofungina , reducen la frecuencia de infecciones invasivas por *Candida* y la mortalidad en pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos.

Posaconazol se ha mostrado superior a fluconazol en profilaxis de TCMH y EICH.

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

CANDIDEMIA

- **Pacientes hematológicos sometidos a quimioterapia:** Fluconazol, posaconazol o caspofungina se recomiendan en pacientes seleccionados con neoplasias hematológicas sometidos a quimioterapia de inducción-remisión, durante el periodo de neutropenia. Itraconazol solución oral , ofrece pocas ventajas respecto a otros agentes y es peor tolerado.
- **Trasplantados de órgano sólido:** Para receptores de trasplantes de órganos sólidos, se recomienda fluconazol (200-400 mg [3-6 mg / kg] diarios) o anfotericina B liposomal (1 a 2 mg / kg al día durante 7 a 14 días).
- **Pacientes en Unidades de intensivos:** El uso generalizado de fluconazol profiláctico en todos los pacientes de UCI no está justificado, y puede conducir a un aumento de la resistencia y los eventos adversos. Solo debe dirigirse pacientes de alto riesgo con un riesgo estimado de candidiasis invasiva del 10% al 15%.

4.2.2. TRATAMIENTO EMPÍRICO:

Algunos autores recomiendan anf B IV como tratamiento empírico precoz según los siguientes **criterios:**

- Fiebre de 5 a 7 días de duración, que no responde a los agentes antibacterianos y neutropenia de más de 7 días
- Inexistencia de otra causa obvia de fiebre y debilitación progresiva
- Tratamiento crónico con corticosteroides
- Catéteres permanentes intravasculares.

Las formulaciones lipídicas de anfotericina B (3 a 5 mg / kg por día) son igualmente eficaces y de menor toxicidad. Caspofungina ha demostrado una eficacia equivalente a anfB liposomal pero un éxito mayor en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas. Como alternativa a caspofungina puede usarse voriconazol (mejor que anfB en reducción de infecciones en brecha, menor toxicidad y nefrotoxicidad).

4.2.3. TRATAMIENTO DIRIGIDO:

La anfotericina B, azoles y las equinocandinas tiene su papel en el tratamiento de la candidiasis hematógena, y el peso de la elección del tratamiento dependerá de la actividad de la anfotericina B para algunas especies no albicans (por ejemplo, *C. krusei*) contra la menor toxicidad y la facilidad de administración de fluconazol y de las equinocandinas. (tabla 10)

CANDIDURIA

Las infecciones más frecuentes del tracto urinario son la cistitis por cándida o la diseminación hematógena a partir de abscesos renales.

Pacientes asintomáticos: no requieren terapia antifúngica.

Pacientes sintomáticos, neutropénicos, trasplantados renales y aquellos sometidos a manipulación urológica, precisan terapia por el alto riesgo de diseminación.

Recomendaciones: Fluconazol 200mg/día durante 14 días. Debe incluir la eliminación o reemplazo de catéteres y stens en la medida de lo posible.

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

ASPERGILOSIS

- 1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA:** Aspergillus es un hongo ubicuo que crece bien en una variedad de sustratos, incluyendo el suelo, agua, vegetación en descomposición, heno o paja mohosa, desechos orgánicos. Se han identificado más de 300 especies, pero tres son las más comúnmente patógenas: Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus y Aspergillus niger.

La aspergilosis puede definirse en términos generales como un espectro de enfermedades atribuidas a la alergia, la colonización o invasión de tejidos causada por miembros del género Aspergillus. La Colonización en huéspedes normales pueden conducir a enfermedades alérgicas que van desde el asma hasta la aspergilosis broncopulmonar alérgica o, en raras ocasiones, a la enfermedad invasiva.

- 2. FISIOPATOLOGÍA:** Aspergilosis generalmente se adquiere por la inhalación de las conidias que son lo suficientemente pequeñas (2,5 a 3 micras) para llegar a los alvéolos o los senos paranasales.

- **infección superficial:** Las infecciones superficiales o localmente invasivas del oído, la piel etc a menudo se pueden manejar con tratamiento antimicótico tópico. Los factores de riesgo para la infección profunda incluyen: quemaduras extensas, desnutrición, cirrosis e infección previa con Pseudomonas aeruginosa.
- **Aspergilosis broncopulmonar alérgica:** Las manifestaciones alérgicas de Aspergillus van del asma leve a aspergilosis broncopulmonar alérgica(BPA).

BPA, habitualmente es causada por A. fumigatus. Se caracteriza por el asma grave con sibilancias, fiebre, malestar general, pérdida de peso, dolor en el pecho, y tos productiva con sangre en esputo. Tras episodios recurrentes de asma severa, la enfermedad suele progresar a fibrosis y bronquiectasias con formación de granulomas.

Itraconazol 200 mg por vía oral dos veces al día durante 16 semanas produce mejoría de la enfermedad, medida por la reducción de la dosis de corticosteroides y la mejora en la tolerancia al ejercicio y la función pulmonar.

- **Aspergiloma:** En el huésped no inmunodeprimidos, la infección sinusal por Aspergillus reproduce como una colonización saprofita (aspergilomas o "bolas de hongos"). Normalmente se localiza en el seno maxilar y rara vez está asociada con la invasión local de hueso o tejido cerebral adyacente. Se trata con corticosteroides y cirugía.

En inmunocomprometidos, se puede producir una infección invasiva subaguda, crónica o fulminante que requiere la combinación de tratamiento y cirugía.

Los aspergilomas pulmonares surgen en cavidades por tuberculosis, histoplasmosis, tumores de pulmón, fibrosis o radiación, aunque en ocasiones no hay enfermedad pulmonar presente. El diagnóstico se hace por radiografías de tórax.

Los pacientes suelen experimentar dolor en el pecho, disnea y producción de esputo con hemoptisis en el 50%-80% de los casos.

Anf B inhalada o intracavitaria se ha empleado con éxito en algunos pacientes, así como itraconazol.

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

ASPERGILOSIS

• **Aspergilosis invasiva:** Aunque la exposición a conidios de *Aspergillus* es casi universal, es necesaria una disminución de las defensas del huésped para el desarrollo de la enfermedad invasiva.

Los fagocitos (neutrófilos, monocitos y macrófagos) constituyen primer sistema de defensa del huésped contra la enfermedad invasiva con aspergilosis:

- Los macrófagos erradican las conidias e impiden la germinación de las mismas
- Los neutrófilos detienen el crecimiento de las hifas, la diseminación y destruyen el micelio

La neutropenia prolongada parece ser el factor más importante de predisposición al desarrollo de la aspergilosis invasiva.

La aspergilosis es una infección micótica poco común en pacientes VIH. Estos pueden tener un menor riesgo de aspergilosis que de otras infecciones por hongos debido en pacientes con SIDA la afectación se encuentra en los linfocitos T, y no en el sistema mononuclear fagocítico. Puede ser complicación tardía de la enfermedad en pacientes con SIDA con factores de riesgo adicionales como:

- Glucocorticoides
- *Pneumocystis jirovecii*, y CMV
- Fumar marihuana, uso de antibióticos amplio espectro
- Neutropenia.

La mayoría de estos pacientes tenían recuentos de CD4 <50 células/mm³.

La mayoría de los pacientes no responden a la terapia con AnfB 0,5 mg / kg por día o Itraconazol 200 a 600 mg / día

3. PRESENTACIÓN CLÍNICA:

El pulmón es la localización más común de la enfermedad invasiva.

En el huésped inmunocomprometido, la aspergilosis se caracteriza por la invasión vascular que conduce a la trombosis, infarto, necrosis de tejido, y la diseminación a otros tejidos y órganos del cuerpo.

La supervivencia estimada es de 2-3 semanas.

Si la médula ósea recupera su funcionalidad, se puede producir la cavitación de la lesión pulmonar y detenerse la diseminación de la enfermedad.

Signos y síntomas:

Los pacientes a menudo presentan signos y síntomas de embolia pulmonar aguda: dolor torácico pleurítico, fiebre y hemoptisis.

En los pacientes neutropénicos, las hifas invaden las paredes de los bronquios y el parénquima circundante, causando una neumonitis piógena necrotizante aguda.

En una minoría de casos puede afectar al SNC, el hígado, el bazo, el corazón, el tracto gastrointestinal, el pericardio y órganos del cuerpo.

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS

ASPERGILOSIS

4. DIAGNÓSTICO: El diagnóstico de la aspergilosis es difícil por la presencia de *Aspergillus* como un comensal normal en el tracto GI y las secreciones respiratorias.

Confirman la infección por *Aspergillus*:

- Aislamiento en cultivos repetidos y examen microscópico del tejido.
- Determinación del ag- galactomamano: Es un polisacárido de la pared celular específico para especies de *Aspergillus* que es detectable en suero y otros fluidos corporales durante la aspergilosis invasiva.

5. TRATAMIENTO:

Debe instaurarse tratamiento empírico para *aspergillus* siempre que haya sospecha de enfermedad invasiva.

En pacientes de alto riesgo (hematológicos) debe instaurarse tratamiento si:

- (a) Fiebre persistente o sinusitis progresiva que no responde a la terapia antimicrobiana
- (b) Úlcera sobre la nariz, senos paranasales o paladar
- (c) Hallazgos radiográficos,(densidades nodulares, nuevas lesiones cavitarias...)
- (d) cualquier manifestación clínica sugestiva de enfermedad en seno orbital o cavernoso o evento agudo vascular asociado a la fiebre

5.1. TRATAMIENTO EN PACIENTES NO VIH

5.1.1. PROFILAXIS: la quimioprofilaxis contra las infecciones por especies de *Aspergillus* no se ha demostrado. Como ya se ha comentado en el caso de *Candida*, en pacientes inmunodeprimidos, la profilaxis con azoles o equinocandinas pueden reducir la incidencia de infecciones por hongos en ciertas poblaciones de alto riesgo.

5.1.2. TRATAMIENTO DIRIGIDO:

Terapia de elección : VORICONAZOL

Alternativa : anfotericina B (1-1,5 mg/kg/día) en pacientes con intolerancia a voriconazol.

Pueden administrarse formulaciones lipídicas de AnfB en pacientes con disfunción renal o desarrollo de IR durante la administración de Anf B deoxicolato.

Rescate: caspofungina está recomendada en casos de intolerancia o fracaso a AnfB.

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS: terapia antifúngica

Tabla 10

MECANISMO DE ACCIÓN/GRUPO	ANTIFUNGICO	CARACTERISTICAS	REACCIONES ADVERSAS	INTERACCIONES SIGNIFICATIVAS
Inhibidores de la síntesis de la pared celular				
	Itraconazol	<p>Triazol con un amplio espectro de actividad antifúngica</p> <p>Similitud estructural con ketoconazol pero con más potencia y menos toxicidad</p> <p>Excelente actividad in vitro frente a especies de <i>Aspergillus</i> y <i>Sporothrix</i>.</p> <p>La formulación en cápsulas de itraconazol depende de la disponibilidad de pH gástrico bajo para disolución y absorción. La administración con alimentos mejora la biodisponibilidad de las cápsulas, mientras que disminuye la de la solución oral.</p> <p>La diálisis no tiene efecto en la vida media o el aclaramiento de itraconazol.</p>	<p>Trastornos GI: dolor abdominal, vómitos, náuseas y diarrea.</p> <p>Alteraciones hepáticas: aumento de transaminasas, hepatitis</p> <p>Alteraciones dermatológicas: erupción cutánea</p> <p>Acumulación de hidroxipropil-β-ciclodextrina presente en la formulación iv en pacientes con IR.</p>	<p>Contraindicados: fármacos metabolizados por el CYP3A4 que puedan prolongar el intervalo QT como astemizol, cisaprida, mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol y terfenadina.</p> <p>Inhibidores de HMG-CoA RD (atorvastatina, lovastatina y simvastatina), triazolam y midazolam, alcaloides del cornezuelo de centeno, eletriptan y nisoldipino.</p> <p>Precaución y/o ajuste de dosis: anticoagulantes orales, inhibidores de la proteasa (ritonavir, saquinavir, indinavir), antineoplásicos (busulfán, docetaxel, trimetrexato y alcaloides de la vinca), bloq de los canales de calcio metabolizados por el CYP3A4, inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, rapamicina), glucocorticoides (dexametasona, fluticasona, metilprednisolona), digoxina.</p> <p>Otros: ciclostazol, disopiramida, carbamazepina, buspirona, alfentanilo, alprazolam, brotizolam, midazolam iv, rifabutina, elastina, repaglinida, fentanilo, loperamida.</p>
Azoles	Fluconazol	<p>El fluconazol es un triazol con características farmacológicas marcadamente diferentes a otros antifúngicos azoles comercializados.</p> <p>Pequeño peso molecular, baja unión a proteínas, y mayor solubilidad en agua que da como resultado absorción rápida y completa tras la administración oral.</p> <p>Se excreta principalmente (> 80%) como fármaco inalterado en orina. Es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con disfunción renal.</p>	<p>Trastornos GI: dolor abdominal, vómitos, náuseas y diarrea.</p> <p>Alteraciones hepáticas: aumento de transaminasas, hepatitis</p> <p>Alteraciones dermatológicas: erupción cutánea</p>	<p>Contraindicados: fármacos metabolizados por el CYP3A4 que puedan prolongar el intervalo QT como astemizol, cisaprida, pimozida.</p> <p>No recomendados: eritromicina</p> <p>Precaución y/o ajuste de dosis: hidroclorotiazida, rifampicina, alfentanilo, amitriptilina, anfotericinaB, anticoagulantes, benzodiazepinas, carbamazepina, antagonistas del calcio, celecoxib, ciclosporina, ciclofosfamida, inhibidores de HMGCoA RD, losartan, metadona, fenitoína, prednisona, rifabutina, saquinavir, sirolimus, sulfonilureas, tacrolimus, teofilina, alcaloides de la vinca, vitamina A, zidovudina, nevirapina, didanosina, trimetrexato,</p>
	Voriconazol	<p>La biotransformación hepática de voriconazol es bastante compleja e involucra CYP2C9, CYP3A4, y sobre todo por CYP2C19. CYP2C9 y CYP2C19, presentan polimorfismo genético y por tanto variabilidad farmacocinética interindividual.</p>	<p>Alteraciones reversibles de la visión, pirexia, erupción cutánea, vómitos, náuseas, diarrea, cefalea, edema periférico, y dolor abdominal.</p> <p>Acumulación de hidroxipropil-β-ciclodextrina presente en la formulación iv en pacientes con IR.</p>	<p>Contraindicados: terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, hipérico, altas dosis de ritonavir (>400mg dos veces al día), alcaloides ergotamínicos, sirolimus, carbamazepina y fenobarbital</p> <p>Precaución y/o ajuste de dosis: rifampicina, fentanilo, anticoagulantes, benzodiazepinas, ciclosporina, metadona, fenitoína, omeprazol, rifabutina, efavirenz, tacrolimus, alcaloides de la vinca, inhibidores de HMGCoA RD.</p>
	Posaconazol	<p>Amplio espectro de actividad antifúngica, incluyendo las especies de <i>Aspergillus</i>, <i>Candida</i> y <i>Zygomycetos</i>.</p> <p>In Vitro es inhibidor, pero no sustrato del CYP3A4, y es sustrato e inhibidor de la glicoproteína-P.</p> <p>Solo disponible vía oral.</p> <p>No requiere ajuste en IR o IH</p>	<p>Trastornos GI: vómitos, náuseas, diarrea, pirexia y aumento de bilirubina</p>	<p>Contraindicados: Alcaloides de ergotamina, sustratos del CYP3A4: (terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina), simvastatina, lovastatina y atorvastatina.</p> <p>Precaución y/o ajuste de dosis: Rifabutina, rifampicina, sirolimus, ciclosporina, tacrolimus, atazanavir/r, benzodiazepinas (midazolam, triazolam, alprazolam), bloq de los canales de calcio (diltiazem, verapamilo, nifedipino), digoxina.</p>

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS: terapia antifúngica

continuación Tabla 10

MECANISMO DE ACCIÓN/GRUPO	ANTIFUNGICO	CARACTERISTICAS	REACCIONES ADVERSAS	INTERACCIONES SIGNIFICATIVAS
Inhibidores de la síntesis de la pared celular				
Polienos	Anfotericina B	Agente de elección en la mayoría de las infecciones fúngicas dada la ausencia de ensayos con los nuevos azoles. De elección en infecciones en el embarazo por teratogenia de azoles.	RAM relacionadas con la infusión. Neurotoxicidad Hipopotasemia	<ul style="list-style-type: none"> - Medicación nefrotóxica: ciclosporina, aminoglucósidos y pentamidina. - Corticoides y ACTH: potenciar hipopotasemia - Glucósidos digitalicos: potencia su toxicidad - Miorrelajantes - Agentes antineoplásicos: riesgo toxicidad renal, broncospasmo e hipotensión. - Transfusiones de leucocitos: toxicidad pulmonar aguda.
	Formulaciones lipídicas de AnfB	Por ahora se consideran equivalentes, con menor toxicidad que AnfB deox y mayor coste: AnfB complejo lipídico: 5 mg/kg/día AnfB coloidal : 3 to 6 mg/kg/día AnfB liposomal: 3-5 mg/kg/día Criterios de Uso: en pacientes refractarios, con intolerancia, o alto riesgo de intolerancia a tto convencional. (intolerancia: IR con creatinina >2.5mg/dl o aclaramiento < 25ml/min; incremento significativo de Cr, reacciones severas relacionadas con la infusión. Refractoriedad: fracaso terapéutico a dosis >500mg de AnfB). <i>En España actualmente no se dispone de AnfB convencional.</i>		
Inhibidores de la síntesis de ADN				
	Flucitosa	También conocida como 5-flucitosa. Dosificación: Si aclaramiento >40ml/min: 100-150mg/kg/día dividido en 4 dosis Si aclaramiento 25-50ml/min: reducir dosis al 50% Si aclaramiento 13-25ml/min: reducir 75% Criterios de uso: En combinación con Anf B o fluconazol en el tratamiento de la candidiasis o criptococosis (con menos frecuencia). Resistencias: rápido desarrollo de resistencias que impide su uso como agente único. Dializable	Trastornos GI: nauseas, diarreas, vómitos, enterocolitis (raro) Alteraciones hepáticas: aumento de transaminasas Alteraciones hematológicas: leucopenia y trombocitopenia (en pacientes con IR, tratamiento citotóxico o uso concomitante con AnfB). Se han descrito determinaciones + en suero de 5-fluorouracilo. Algunos investigadores postulan que puede ser secretada en el tracto GI, desaminada por las bacterias intestinales, y reabsorbida como 5-FU	Zidovudina: aumento de toxicidad medular
Inhibidores de la síntesis de la pared celular				
Equinocandinas	Caspofungina Micafungina Anidulafungina	Sólo disponibles como formulaciones parenterales. Cinética lineal y metabolización hepática por hidrólisis y N-acetilación. No requieren ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Caspofungina requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática. Mínima penetración en el LCR, debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas y elevado peso molecular, aunque la relevancia de estos hallazgos es discutible ya que otros agentes como Anf B e itraconazol son eficaces en el tratamiento de la meningitis fúngica a pesar de bajas concentraciones en SNC. No dializables	Síntomas mediados por la histamina incluido exantema, hinchazón facial, prurito, angioedema, sensación de calor y broncoespasmo. Experiencia limitada indica que la caspofungina y micafungina son seguros para el uso en pacientes pediátricos, la seguridad y la eficacia de anidulafungina en pacientes pediátricos no ha sido establecida.	Caspofungina: - Inductores enzimáticos (efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína o carbamazepina): dosis mantenimiento 70 mg/día. - Tacrólimus: monitorización. Micafungina: monitorizar toxicidad de sirolimus, nifedipino e itraconazol por si hay que reducir dosis. AnfB : aumento de exposición a AnfB Anidulafungina: No es ni sustrato, ni inductor, ni inhibidor clínicamente relevante isoenzima del citocromo P450.

INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS: terapia antifúngica

MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS

La monitorización rutinaria de las concentraciones de antifúngicos no se encuentra generalmente disponible.

Está justificada en pacientes susceptibles de toxicidad por flucitosina o para asegurar la correcta absorción de ketoconazol, itraconazol o voriconazol en casos de sospecha de fracaso al tratamiento

Tabla 11	NECESIDAD DE MONITORIZACIÓN	CONCENTRACIÓN DIANA	EXTRACCIÓN DE MUESTRA
Equinocandinas	No	-	-
AnfB (incluidas form lipídicas)	No	-	-
Fluconazol	No	-	-
Voriconazol	Si Metabolismo variable Bajas concentraciones asociadas a peor pronóstico Altas concentraciones asociadas a RAM (hepatotoxicidad y alteraciones visuales)	> 1mcg/ml Concentraciones > 2,2 mcg/ml se han asociado a mejoría en resultados Rango terapéutico: 2-6 mcg/ml	A los 7 días de tratamiento
Itraconazol	Si Para asegurar absorción y eficacia	>0,5mcg/ml	A los 7 días de tratamiento
Posaconazol	No está claro Para asegurar la absorción?	>0.25 mcg/ml	A los 7 días de tratamiento
Flucitosina	Si altas concentraciones (>100 mcg/mL) están asociadas a supresión de la médula ósea y hepatotoxicidad	Pico de concentración >100 mcg/ml	2h después de la dosis