

Infecciones Fúngicas Sistémicas

MANUAL PRÁCTICO

CUARTA EDICIÓN

EDITOR:
Dr. fernando Riera

Asociación Panamericana de Infectología, 2023

Infecciones Fúngicas Sistémicas

MANUAL PRÁCTICO

4º Edición

Asociación Panamericana de Infectología.
Riera, Fernando
Infecciones fúngicas sistémicas : manual práctico / Fernando Riera ; Compilación de Fernando Riera. - 4a ed. mejorada. - Córdoba : Recfot, 2023.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga
ISBN 978-987-4056-46-7

1. Medicina. 2. Infecciones. 3. Micología. I. Riera, Fernando, comp. II. Título.
CDD 306.461

recursos fotográficos
EDITORIAL

Editorial recursos fotográficos:
Diseño, edición: recfot Alfredo E. Benito
Ramirez de Arellano 770 - Planta Baja - Local 1
Alta Córdoba - Córdoba - Argentina - X5001ABD - recfot@gmail.com

Cuarta edición argentina

Todos los derechos reservados.
Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema alguno de tarjetas erforadas o trasmitida por otro medio electrónico, mecánico, fotocopiador, registrador, etc.; sin permiso previo por escrito de los autores y la editorial.
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission in writing from the authors and Publisher.

Infecciones Fúngicas Sistémicas

MANUAL PRÁCTICO

4º Edición

EDITORES

Dr. Fernando Riera

Dra. Ana Paulina Celi

Dr. Luis Thompson

Dr. Ricardo Rabagliati

Asociación Panamericana de Infectología, 2023

PALABRAS DEL EDITOR

La micología médica es un área de la infectología en constante evolución. Desde que se lanzó la primera edición del Manual, en el año 2015, se han producido cambios importantes en la materia.

En los últimos años, la pandemia de COVID-19, el aumento de pacientes inmunocomprometidos, el cambio climático entre otros eventos; contribuyeron a confirmar que las infecciones micóticas siguen en aumento y constituyen un gran problema de salud pública muchas veces ignorado. En este sentido las Sociedades Científicas de América Latina como; API, INFOCUS LATAM GROUP, OPS y las Sociedades de los países han contribuido con nuevos conocimientos e importantes actividades para enfrentar estas infecciones de alta carga y morbimortalidad.

Este libro realizado con la contribución desinteresada de expertos internacionales, tiene como objetivos continuar mejorando la calidad de la atención, disminuir el riesgo y salvar vidas de los pacientes. A lo largo de sus páginas se sostienen conceptos relevantes como el de "*Una sola Salud, humana, animal y vegetal*"; uso racional de antimicrobianos y el de pensar en micosis como diagnóstico diferencial en los enfermos.

Agradecemos el apoyo y esperamos que sea de su agrado.

Dr. Fernando Riera
Editor

Colaboradores

Afeltra, Javier

Arathoon, Eduardo

Arnaúz Rodríguez, Ana Belén

Ballestre, Raquel

Bustamante, Beatriz

Caeiro, Juan Pablo

Canteros, Cristina Elena

Celi de la Torre, Ana Paulina

Chiller, Tom M.

Colombo, Arnaldo

Cortés, Alberto

Fernández, Norma

Finkelievich, Jorge

Frola, Claudia

Godoy, Patricio

Hernando Cáceres Contreras, Diego

Oñate, José M.

Poncio Mendes, Rinaldo

Ponzio, Vinicius

Rabagliati, Ricardo

Riera, Fernando

Rivas, Pilar

Rodríguez, Lourdes

Rojas Fermín, Rita

Thompson Moya, Luis

Tiraboschi, Iris Nora

Tobón, Ángela María

Vega, Silvio

Vidal, José

Zurita, Jeanette

Contenidos

Capítulo 1 - Listado de patógenos fúngicos prioritarios de OMS 1

Capítulo 2 - Generalidades 5

Capítulo 3 - Aspergilosis Invasiva 29

Capítulo 4 - Candidiasis Invasiva 49

Capìtulo 5 - Mucormicosis 73

Capítulo 6 - Fusariosis 93

Capítulo 7 - Histoplasmosis 105

Capítulo 8 - Criptococosis 123

Capítulo 9 - Esporotricosis 147

Capítulo 10 - Paracoccidioidomicosis 161

Capítulo 11 - Coccidioidomicosis 179

Capítulo 12 - Pneumocistosis 199

Capítulo 13 - Eventos epidemiológicos asociados a infecciones fúngicas 217

Capítulo 14 - Fármacos Antifúngicos para el Tratamiento de la Enfermedad Fúngica Invasora (EFI) 227

Capítulo 1 -
Listado de patógenos fúngicos prioritarios de OMS

Dra. Ana Alastruey-Izquierdo
Doctora en Microbiología por la Universidad Complutense de Madrid.
Responsable de la Unidad de Hongos Filamentosos del Laboratorio de Referencia e Investigación en Microbiología del Instituto de Salud Carlos III.
Presidenta del Grupo de Infección Fúngica del ESCMID (EFISG).
Presidenta de la Asociación Española de Micología (AEM).
Líder del grupo de expertos técnicos para el desarrollo de la lista de patógenos fúngicos prioritarios de la OMS.

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

Las infecciones fúngicas invasivas causan una serie de enfermedades graves en los seres humanos. El diagnóstico y el tratamiento de estas enfermedades se ven dificultados por la disponibilidad y el acceso limitado a diagnósticos y tratamientos de calidad, así como por la aparición de resistencias a los antifúngicos en muchos entornos.

Los datos estimados muestran la siguiente situación:

- Aproximadamente más de 300 millones de personas están afectadas por infecciones fúngicas graves
- Más de 1,5 millones mueren cada año a causa de estas enfermedades.
- Más de la mitad de los receptores de trasplantes de pulmón con aspergilosis invasiva mueren a causa de la infección
- Después de la tuberculosis, la meningitis causada por especies de *Cryptococcus* es la segunda causa de muerte en personas que viven con el VIH.

A pesar de la creciente preocupación, las infecciones fúngicas reciben muy poca atención y recursos, lo que se traduce en una escasez de datos de calidad sobre la distribución de las enfermedades fúngicas y los patrones de resistencia

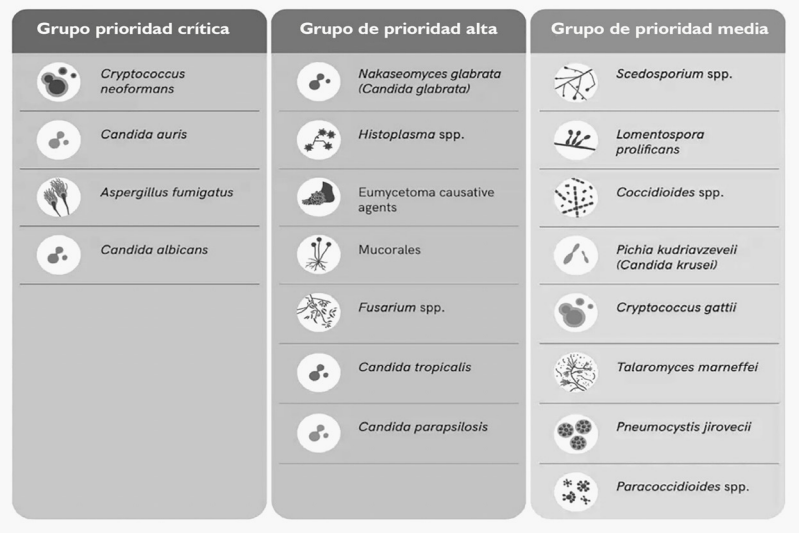
a los antifúngicos. Además, los programas de vigilancia de estas infecciones son escasos y es raro que alguna de estas enfermedades sean de declaración obligatoria. En consecuencia, es imposible estimar su carga exacta.

En respuesta a la falta de compromiso sistémico con esta crisis de salud pública cada vez más grave, la OMS utilizó un enfoque de varios pasos para priorizar los patógenos causantes de micosis invasivas sistémicas a nivel mundial. Tras reunir a un grupo internacional de expertos en micología, se seleccionaron los patógenos fúngicos a priorizar. A continuación, se acordaron diez criterios semi-cuantitativos como base para la priorización, entre ellos la incidencia o prevalencia de la enfermedad causada por ese patógeno y su área de distribución geográfica, la mortalidad, complicaciones tras el tratamiento, disponibilidad de diagnóstico y tratamiento, transmisibilidad y el potencial de brote y, la preocupación por la resistencia a los antifúngicos. Se realizaron revisiones sistemáticas de la literatura en base a esos 10 criterios predefinidos. Luego, en base a una encuesta realizada por más de 300 profesionales sanitarios y de laboratorios de diagnóstico se dio un peso a cada uno de los criterios. Finalmente, más de 40 expertos en micología realizaron una encuesta sobre la importancia relativa para la salud pública de los mismos patógenos. Estos resultados se fusionaron y la clasificación final clasificó en tres grupos: patógenos fúngicos de importancia crítica, alta y moderada.

La lista de 19 patógenos fúngicos pretende orientar la investigación, el desarrollo y las acciones de salud pública contra las enfermedades fúngicas invasivas (IFD) que estos producen.

Este listado de la OMS es el primer esfuerzo mundial para priorizar sistemáticamente los patógenos fúngicos, teniendo en cuenta la necesidad de Investigación y Desarrollo no satisfechas y la importancia percibida para la salud pública.

Listado de patógenos fúngicos prioritarios de OMS



WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

El objetivo es centrar e impulsar nuevas investigaciones e intervenciones políticas para reforzar la respuesta mundial a las infecciones fúngicas y la resistencia a los antifúngicos estableciendo tres áreas de acción:

1. **Vigilancia:** mejorar la capacidad de diagnóstico micológico (incluyendo sensibilidad a antifúngicos) para manejar las infecciones fúngicas y desarrollar programas de vigilancia, integrar las técnicas incluidas en la lista de diagnósticos esenciales de la OMS en los laboratorios clínicos o en laboratorios especializados, desarrollar programas de PROA (programas optimización del uso de los antimicrobianos) Para aportar a la falta de conocimiento identificadas en la frecuencia, tanto de la enfermedad como de la resistencia a los antifúngicos, será necesaria una inversión coordinada en la vigilancia clínica y microbiológica. Esto debe hacerse a nivel nacional, regional e internacional.

2. **Investigación y desarrollo:** en la actualidad, las infecciones fúngicas reciben menos del 1,5% de todos los fondos destinados a la investigación de enfermedades infecciosas. En consecuencia, la base científica es débil y la mayoría de las directrices de tratamiento se basan en pruebas limitadas y en la opinión de expertos. Para hacer frente a los problemas que plantean las IFD será necesario aumentar la financiación de la investigación, centrada en las prioridades clave, nuevos medicamentos antifúngicos y mejores diagnósticos.

3. **Intervenciones de Salud Pública:** la IFD y la resistencia a los antifúngicos son importantes problemas de salud mundial que afectan a poblaciones vulnerables de todo el mundo. Las intervenciones de salud pública deben construirse sobre la base de la vigilancia y la Investigación y Desarrollo. Para ello es esencial incorporar las enfermedades fúngicas en los programas de formación de profesionales sanitarios, así como mejorar la coordinación global y fortalecer las medidas de prevención y control de estas enfermedades. Además, es necesario garantizar el acceso equitativo a los diagnósticos y antifúngicos clasificados como esenciales por la OMS.

Capítulo 2 - Generalidades

Dr. Patricio Godoy

Profesor Asociado, Universidad Austral de Chile Valdivia, Chile

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

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

Taxonomía

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

tos autores eliminan la clásica división *Zygomycota*, ahora comprendida dentro del *phylum Glomeromycota*, quedando en el *subphylum Mucoromycotina* los principales agentes de la mucormicosis y en el *subphylum Entomopthoromycotina* los agentes de entomoftoromicosis.[2,5]

Tabla 1: Clasificación del Reino Fungi[5]

Reino	*Fungi*
	Chytridiomycota
	Callimastigomycota
Phylum (División)	*Blastocladiomycota*
	Microsporidia
	Glomeromycota (agentes de Mucormicosis)
Subreino	*Dicarya*
Phylum (División)	*Ascomycota*
	Basidiomycota

Nutrición

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

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

En general, los hongos tienen un metabolismo primario donde ocurren las reacciones catabólicas y anabólicas necesarias para el mantenimiento y crecimiento de las células: al degradar la materia orgánica, esta es transformada a través de la respiración aerobia en CO_2, H_2O, energía en forma de ATP (38 ATP por mol de glucosa) y nuevas células. Ciertos hongos levaduriformes, además de realizar la respiración aerobia, realizan un proceso de fermentación cuyos productos finales son CO_2, etanol, energía (2 ATP por mol de glucosa) y células, por este motivo, muchos hongos son utilizados en la industria de alimentos y bebidas alcohólicas.[6]

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

Pared y membrana celular

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

La membrana celular posee principalmente ergosterol (lípido muy parecido

al colesterol de la célula humana), un esterol que poseen todos los hongos excepto especies del género *Pneumocystis*. Este esterol puede ser utilizado para la identificación y cuantificación de géneros fúngicos y sirve de sitio diana para los antifúngicos del grupo de los azoles, alilaminas y polienos que presentan actividad fungistática o fungicida.[2,4]

Tipos de micelio

El cuerpo vegetativo de los hongos es denominado talo. Dependiendo del talo, el hongo puede ser unicelular (levadura) o micelial (filamentoso). La función del talo vegetativo es absorber nutrientes. Es el tipo de talo que observamos frecuentemente en las muestras clínicas al realizar un examen microscópico directo de un paciente con una infección fúngica: el micelio reproductivo que es el encargado de la reproducción de los hongos se observa en el laboratorio utilizando medios de cultivos específicos y principalmente en la naturaleza, raramente se observa en el material clínico obtenido de los pacientes. Esto se debe a la respuesta inmune del paciente, al tipo de patología y al agente fúngico involucrado. El micelio reproductivo se puede observar en cuadros clínicos producidos por agentes levaduriformes (Candida) y en casos de hongos filamentosos como *Scedosporium*, *Fusarium*, *Aspergillus*, etc. La morfología fúngica no es fija ya que existen algunos hongos dimórficos que pueden cambiar la conformación de su pared de micelio filamentoso a levaduriforme, o viceversa, dependiendo de las condiciones de temperatura principalmente.[1,11,12] Un amplio grupo de hongos producen el talo micelial que está conformado por hifas, que son estructuras filamentosas tubulares semejantes a un cabello. Estas presentan pared celular y membrana celular en cuyo interior encontramos núcleos, material citoplasmático, organelos, y cuyo crecimiento siempre es de tipo apical. Las hifas pueden ser tabicadas, esto significa que se observa cada cierto espacio un tabique o septo. Las hifas tabicadas que se observan en hongos más evolucionados ayudan a evitar la desecación y aportan a la diferenciación.[1,6]

Otros hongos se presentan como células únicas que se multiplican por gemación por células similares que se depositan sobre la superficie. Esta composición se denomina de blastoconidio, el brote puede permanecer unido

a la célula madre y producir una cadena de células, esta estructura se denomina de pseudohifa. El conjunto de pseudohifas se conoce como pseudomicelio, estas estructuras pueden ser observadas en el examen microscópico directo de pacientes con infecciones producidas por levaduras.[10]

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

Reproducción

Los hongos se reproducen sexualmente (hongos perfectos o teleomorfos) y asexualmente (hongos imperfectos o anamorfos). El producto final de su producción se conoce como esporas, también llamadas conidios o propágulos. Los laboratoristas y clínicos deben prestar especial atención en el tipo de reproducción de los hongos, que es lo que permite clasificarlos taxonómicamente, según la reproducción ya sea esta sexuada o asexuada, el laboratorio siempre deberá informar al clínico el nombre del hongo que más se utiliza, generalmente corresponde a la forma asexuada como se destaca en los siguientes ejemplos: *Pseudoallescheria apiosperma* corresponde a la forma sexuada de *Scedosporium apiosperma*; *Filobasidiella neoformans* corresponde a la forma sexuada de *Cryptococcus neoformans*; las formas sexuadas de *Aspergillus* corresponden a *Emericella*, *Neosartorya*, *Fennellia* y *Eurotium*.[13-15] En micología clínica, en un 95% de casos el laboratorio informará de la fase asexuada del hongo, ya que la fase sexuada es difícil de observar, esta última depende de muchos factores, entre ellos, y el más importante debe ocurrir la

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

Diagnóstico de Laboratorio

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

1. Toma de muestra

Micosis superficiales

Muestra de piel

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

Muestra de uña

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

Muestras de cabello y pelos

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

Mucosa de cavidad oral

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

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

Mucosa genital femenina

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

Mucosa genital masculina

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

Micosis subcutáneas

Lesiones supurativas

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

Lesiones de cromoblastomicosis

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

Lesiones de lacaziosis

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

Micetomas

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

Muestras de micosis sistémicas

Nariz y senos nasales

La toma de muestra para la búsqueda de los agentes de rinosinusitis puede ser realizada a partir de las siguientes técnicas: hisopo (tórula) en la mucosa nasal o nasofaringe, y tubo con suero fisiológico para evitar la desecación; endoscopia nasal (con endoscopio rígido o flexible) con aspirado; lavado de la secreción nasal (principalmente del meato medio); punción directa (por trocánter) con aspiración de secreción y/o biopsia de la mucosa del seno maxilar, las biopsias son el patrón oro para el diagnóstico. Las muestras deben ser enviadas inmediatamente al laboratorio sin refrigerar.[17,18]

Secreciones respiratorias y lavado broncoalveolar

Las muestras de esputo se obtienen después de la inhalación o por

expectoración espontánea, el aspirado traqueal se aplica mayormente a pacientes con ventilación mecánica. El lavado broncoalveolar se obtiene mediante la infusión y aspirado de solución fisiológica en pacientes sometidos a broncoscopía, el volumen que debe ser enviado al laboratorio es de 15 ml mínimo, en tubo seco. Su envío al laboratorio debe ser inmediato, el procesamiento debe realizarse antes de 1 hora.[17,18]

Biopsia pulmonar

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

Esputo

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

Médula ósea

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

Líquido cefalorraquídeo (LCR)

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

Sangre

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

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

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

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

Criterios de rechazo de muestras por parte del laboratorio

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

horas); biopsias enviadas en formalina al 10% para examen directo y cultivo.[18]

2. Examen microscópico directo

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

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

En otras situaciones, la identificación mediante el examen microscópico directo es la única herramienta disponible para el diagnóstico, visto que algunos hongos no son cultivables, como era el caso del cuadro clínico denominado Lacaziosis cuyo agente etiológico es *Lacazia loboi* donde se observan levaduras todas del mismo tamaño unidas por una estructura similar a un puente, en un estudio reciente se comprobó que este agente puede ser cultivado en el medio

RPMI pero demora entre 30 a 40 días para desarrollarse; en la Pneumocistosis observamos estructuras muy parecidas a quistes, el agente etiológico Pneumocystis jiroveci no se ha conseguido cultivar aún.[12,13,19]

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

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

3. Técnicas histológicas

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

Tinciones utilizadas en micología

Para el análisis de las micosis se utilizan las siguientes tinciones: Hematoxilina - Eosina (H-E), utilizada principalmente para observar la respuesta inflamatoria al agente fúngico; PAS (Ácido Peryódico de Schiff), que oxida los 1,2-glicoles, formándose grupos aldehído que, con el reactivo de Schiff, reaccionan tiñendo el citoplasma de los hongos de un color rojo luminoso; la tinción

de Gomori-Grocott, que es una variación de la tinción argéntica, impregna las estructuras fúngicas con plata y estas se observan de una coloración café oscura, el tejido se tiñe de color verde cuando se utiliza el colorante verde malaquita o azul cuando se utiliza el azul de metileno como contraste. Otras tinciones complementarias pueden también ser utilizadas, como Fontana-Masson, para el estudio del pigmento melanina importante para identificar los agentes de feohifomicosis. La tinción de Mucicarmin de Mayer se utiliza para la identificación de *Cryptococcus spp.* y de otros hongos como *Rhodotorula* que en su pared o cápsula poseen glicoproteínas, presentando una tonalidad rosa oscura. La técnica de Inmunofluorescencia para *Pneumocystis jirovecii* utiliza anticuerpos monoclonales específicos contra determinantes antigénicos de la pared de los quistes y trofozoitos; tiene una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad de 96%.[20]

4. Cultivos

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

Es importante adicionar antibióticos a los medios de cultivo, como cloranfenicol y/o gentamicina, para evitar la contaminación bacteriana presente en la microbiota de los pacientes, además, se deben utilizar medios con antifúngicos como la cicloheximida (Medio Mycosel) que evita el crecimiento de hongos ambientales para el diagnóstico en las micosis superficiales y sistémicas. En el laboratorio de micología debemos utilizar medios de cultivo, con y sin cicloheximida, ya que este antifúngico puede inhibir el crecimiento de hongos patógenos

como C*ryptococcus neoformans/gattii*, todas las especies de *Penicillium*, *Talaromyces marneffei*, especies del género *Aspergillus*, Lomentospora prolificans, algunas especies del género *Candida* y los agentes de mucormicosis.[18]

Hongos filamentosos

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

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

Hongos levaduriformes

La mayoría de las levaduras producen colonias glabras (no tiene pelos), de color blanco o beige, y de aspecto cremoso y superficie lisa en agar Sabouraud. Según las condiciones nutricionales o de incubación, algunas cepas muestran un borde fino estrellado o franjado en el margen de la colonia. Las diversas especies no pueden ser diferenciadas macroscópicamente cuando

se utilizan medios de cultivo habituales para el aislamiento. Por otra parte, algunas características macromorfológicas del cultivo son peculiares de determinados géneros: *Rhodotorula* y *Sporobolomyces* producen colonias de color naranja; *Cryptococcus spp.* produce colonias mucosas debido a la presencia de cápsula; colonias de Trichosporon spp. presenta aspecto seco y superficie rugosa. Finalmente, las levaduras dematiáceas producen colonias negras debido a la alta concentración de melanina en la pared celular. La gran mayoría de las levaduras crecen bien a temperaturas de incubación entre 32 y 35°C.[17] Las levaduras son organismos unicelulares, redondeados, ovales o alongados que se reproducen por brote simple o fisión. La formación de los brotes ocurre generalmente en la posición polar, otras presentan brotes que nacen simultáneamente en varios puntos. Los brotes, o células hijas son liberadas de la célula-madre para formar células independientes llamadas de blastoconídios o blastosporos que pueden continuar unidos y dar origen a las células elongadas llamadas de pseudohifas o hifas verdaderas, las cuales no presentan constricción en los septos intercelulares. Además de los blastoconidios y pseudohifas, las levaduras del género *Trichosporon* y *Saprochaeta* pueden presentar artroconidios (estructuras derivadas de la fragmentación de la pared celular que forman segmentos rectangulares), tanto Candida albicans como Candida dubliniensis presentan clamidoconidios típicos (estructuras de resistencia formada por la diferenciación de las hifas).*2,12*

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

5. Serología

Varios métodos no dependientes de cultivo han sido utilizados en el diagnóstico de las infecciones fúngicas, principalmente las endémicas, como

la Paraccocidioidomicosis, Histoplasmosis, Coccidioidomicosis y Blastomicosis, constituyendo en ocasiones el diagnóstico serológico el primer indicio de la naturaleza fúngica de la enfermedad del paciente. Estas técnicas utilizan anticuerpos policlonales, monoclonales o antígenos, que pueden ser cuantificados con una excelente sensibilidad y especificidad.[21]

Detección de Anticuerpos

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

Para la histoplasmosis, se utilizan principalmente la ID y FC, utilizando como antígeno la histoplasmina y filtrados solubles del micelio y levaduras deHistoplasma capsulatum, la histoplasmina contiene dos componentes: el antígeno H que detecta anticuerpos durante la fase aguda de la enfermedad y el antígeno M que detecta anticuerpos que se producen durante todas las fases de la enfermedad. La técnica de Western Blot presenta buenos resultados para el diagnóstico de la histoplasmosis en sus formas agudas y crónicas.[22] En la coccidioidomicosis, la determinación de anticuerpos se realiza mediante las técnicas de inmunodifusión simple, Elisa o Fijación del Complemento, en las cuales los anticuerpos de tipo IgM están presentes en la etapa aguda a partir del octavo día, mientras los anticuerpos de tipo IgG aparecen en la fase crónica o de diseminación después de 3 meses de evolución.[11,23]

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

Detección de Antígenos

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

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

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

6. Métodos moleculares

Aunque se han logrado importantes avances en la identificación de muchos hongos de importancia clínica, aún existen dificultades para el adecuado reconocimiento de ciertos géneros y especies, generalmente porque estos no producen sus estructuras de fructificación en cultivo. Por este motivo, los métodos moleculares están siendo cada vez más utilizados para la identificación rápida y sensible. La identificación se realiza principalmente por la comparación de secuencias de una fracción del ADN del microorganismo con secuencias depositadas en la base de datos GenBank del Instituto Nacional de Salud de

EE. UU. (*www.ncbi.nml.nih.gov/GenBank*) o la EMBL de la European Molecular Biology Laboratory. Para cada identificación se deben seguir los siguientes pasos: extracción del DNA (hoy en día existen muchos Kits comerciales); amplificación del material genético por PCR generalmente se utilizan partidores para la región ribosomal ITS1- 5,8S - ITS2 -Internal Transcriber Spacer que son conocidos como partidores universales (se utilizan para la identificación de una gran cantidad de hongos filamentosos y levaduriformes); en casos particulares se utilizan partidores para los genes de la ß-tubulina (identificación de especies de *Aspergillus*), para el factor de elongación a (identificación de especies de *Fusarium*), para el gen de Calmodulina (identificación de las especies de Alternaria), para la amplificación de la región IGS de los genes ribosomales (para la identificación de las especies de *Trichosporon*), se debe comprobar el producto de la amplificación mediante electroforesis en un gel de agarosa, posteriormente se deben purificar estos productos de PCR para secuenciarlos, las secuencias deben ser comparadas con las secuencias depositadas en los bancos antes mencionados para su identificación a nivel de especie.[27-30] Otras herramientas utilizadas para estudios filogenéticos y epidemiológicos, especialmente para el análisis de brotes son las siguientes: polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) del DNA mitocondrial (mtDNA); análisis del RFLP de regiones amplificadas por PCR (PCR-RFLP); análisis del polimorfismo en la conformación de las cadenas sencillas de DNA (SSCP); análisis del polimorfismo del DNA amplificado con partidores arbitrarios (RAPD), entre otras técnicas.[12]

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

El Panel de Sepsis (BCID) FilmArray® de Biomérieux analiza una lista integral de 24 patógenos asociados con las infecciones del torrente sanguíneo, puede identificar patógenos en 9 de cada 10 hemocultivos positivos en una

hora con sólo 2 minutos de manipulación. El Panel de Sepsis para FilmArrayTM, es un sistema de PCR multiplex que integra la preparación, amplificación, detección y el análisis de la muestra, consigue identificar las levaduras Candida albicans, C. parapsilosis, C. tropicales, C. glabrata, C. krusei, al igual que el sistema anterior el problema está en el número limitado de hongos que consigue identificar.

7. Espectrometría de masas

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

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

Bibliografía

1. *Webster J, Weber R. Introduction to fungi. 3th ed. New York, USA: Cambridge University Press. (2007). p. 362-63.*
2. *Bonifaz A. Micología Médica Básica. 5a ed. Mcgraw-Hill Interamericana Editores, S.A. De C.V. (2015).*
3. *Silva V, Zaror L. Diagnóstico Micológico en el Laboratorio. 1a ed. Santiago de Chile: Universidad Mayor, Facultad de Medicina. (2014).*
4. *Russell R, Paterson M, Lima N. Introduction (cap 1). En: Russell R, Paterson M, Lima N, Editores. Molecular Biology of Food and Water Borne Mycotoxigenic and Mycotic Fungi. 1a ed. Florida, USA: CRC Press. (2016). p. 1-4.*
5. *Hibbett DS, Binder M, Bischoff JF, Blackwell M, Cannon PF, Eriksson OE, Huhndorf S, et al. A higher-level phylogenetic classification of the Fungi. Mycol Res. 2007 May;111(Pt 5):509-47. doi: 10.1016/j.mycres.2007.03.004. Epub 2007 Mar 13. PMID: 17572334.*
6. *Valenzuela E. Guía de Hongos (MICR 105-112-240-323). Instituto de Microbiología, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile.*
7. *Deacon J. Fungal Biology. Fourth Edition. Blackwell Publishing, Malden, MA. (2006).*
8. *Ghannoum MA, Perfect JR. Antifungal therapy. Informa Healthcare USA, Inc. (2010).*
9. *Fierro F, Vergara M. Impacto de la biología molecular y las nuevas tecnologías en el conocimiento de la función celular y sus aplicaciones. Primera edición. Ciudad de México: D.R. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. (2011).*
10. *Dismukes W, Pappas P, Sobel J. Clinical Mycology. Published by Oxford University Press, Inc. New York, New York. (2003).*
11. *López CE. Análisis Micológico. 1a ed. Rosario, Argentina: UNR Editora, Editorial de la Universidad Nacional de Rosario. (2014).*
12. *Arenas, R. Micología Médica Ilustrada. 5a ed. Mcgraw-Hill Interamericana Editores. (2014).*
13. *De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ. Atlas of clinical fungi. 2da edición. España: Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS)/Universitat Rovira i Virgili. (2000). 1126 pp.*
14. *Brandt M, Warnock D. Taxonomy and Classification of Fungi, In: Jorgensen J, Pfaller M, Carroll K, Funke G, Landry M, Richter S, Warnock D., (ed.) Manual of Clinical Microbiology. 11th ed. Washington DC, USA: ASM Press. (2015). p. 1935-43. doi: 10.1128/9781555817381.ch113.*
15. *Pasqualotto, AC. Aspergillosis: from diagnosis to prevention. Dordrecht Heidelberg London NY: Springer. (2010). V. 1. 1027 pp.*
16. *Dyer PS, O'Gorman CM. Sexual development and cryptic sexuality in fungi: insights from Aspergillus species. FEMS Microbiol Rev. 2012 Jan;36(1):165-92. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00308.x. Epub 2011 Oct 6. PMID: 22091779.*

17. Colombo A, Godoy P, Reis V. Apostila de Micología. Laboratorio Especial de Micología. São Paulo, Brasil: UNIFESP. (2009).
18. SBPC/ML. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial: boas práticas em microbiologia clínica. Barueri, SP, Manole: Minha Editora (2015).
19. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM & Takahashi De Melo N. Tratado de Micologia Médica. 9a ed. São Paulo: Sarvier. (2002). 1104 p.
20. Guzmán DAM. Importancia del laboratorio en el diagnóstico de las micosis invasoras. Rev Chilena Infectol. 2004; 21(1):39-47.
21. De Camargo ZP. Diagnóstico Imunológico das Infecções Fúngicas, (cap. 30). En: Costa Sidrim JJ, Gadelha Rocha MF, (editores). Micologia Médica à luz de autores contemporâneos. 1 a ed. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan. (2004). p. 302-26.
22. Maertens JA & Marr K. Diagnosis of fungal infections. CRC Press. (2007).
23. Silveira FP, Queiroz-Telles F, Nucci M. Invasive Mold Infections, (cap 7). In: Maertens JA, Marr K. (editors). Diagnosis of fungal infections. V 47. New York, USA: Informa Healthcare USA, Inc. (2007). p. 149-98.
24. Tangarife-Castaño VJ, Flórez-Muñoz SV, Mesa-Arango AC. Diagnóstico micológico: de los métodos convencionales a los moleculares. Med & Laborat 2015; 21:211-42.
25. Tapia C. Cryptococcus. Rev Chilena Infectol. 2014;31(6):719-20.
26. Nacher M, Blanchet D, Bongomin F, Chakrabarti A, Couppié P, Demar M, et al. Histoplasma capsulatum antigen detection tests as an essential diagnostic tool for patients with advanced HIV disease in low and middle income countries: A systematic review of diagnostic accuracy studies. PLoS Negl Trop Dis. 2018 Oct 19;12(10):e0006802. doi: 10.1371/journal.pntd.0006802.
27. Landlinger C, Basková L, Preuner S, Willinger B, Buchta V, Lion T. Identification of fungal species by fragment length analysis of the internally transcribed spacer 2 region. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009 Jun;28(6):613-22. doi: 10.1007/s10096-008-0683-3.
28. Unda F, Agüero J, Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Identificación de hongos de importancia clínica mediante técnicas moleculares [Identification of clinically relevant fungi using molecular techniques]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011 Apr;29(4):282-5. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2010.12.011.
29. Guarro J. Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos [Taxonomy and biology of fungi causing human infection]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012 Jan;30(1):33-9. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2011.09.006.
30. Irinyi L, Serena C, Garcia-Hermoso D, Arabatzis M, Desnos-Ollivier M, Vu D, et al. International Society of Human and Animal Mycology (ISHAM)-ITS reference DNA barcoding database-the quality controlled standard tool for routine identification of human and animal pathogenic fungi. Med Mycol. 2015 May;53(4):313-37. doi: 10.1093/mmy/myv008.

31. Lodes U, Bohmeier B, Lippert H, König B, Meyer F. PCR-based rapid sepsis diagnosis effectively guides clinical treatment in patients with new onset of SIRS. Langenbecks Arch Surg. 2012 Mar;397(3):447-55. doi: 10.1007/s00423-011-0870-z.

32. Santos C, Paterson RR, Venâncio A, Lima N. Filamentous fungal characterizations by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. J Appl Microbiol. 2010 Feb;108(2):375-85. doi: 10.1111/j.1365-2672.2009.04448.x.

33. Santos C, Lima N, Sampaio P, Pais C. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight intact cell mass spectrometry to detect emerging pathogenic Candida species. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011 Nov;71(3):304-8. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.07.002.

34. Rodrigues P, Santos C, Venâncio A, Lima N. Species identification of Aspergillus section Flavi isolates from Portuguese almonds using phenotypic, including MALDI-TOF ICMS, and molecular approaches. J Appl Microbiol. 2011 Oct;111(4):877-92. doi: 10.1111/j.1365-2672.2011.05116.x.

35. Taverna CG, Mazza M, Bueno NS, Alvarez C, Amigot S, Andreani M, et al. Development and validation of an extended database for yeast identification by MALDI-TOF MS in Argentina. Med Mycol. 2019 Feb 1;57(2):215-225. doi: 10.1093/mmy/myy021.

6. Maldonado I, Cataldi S, Garbasz C, Relloso S, Striebeck P, Guelfand L, López Moral L; Red de Micología de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (RMCA-BA), Argentina; Red de Micología de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires:. Identificación de levaduras del género Candida: los métodos convencionales frente a MALDI-TOF MS [Identification of Candida yeasts: Conventional methods and MALDI-TOF MS]. Rev Iberoam Micol. 2018 Jul-Sep;35(3):151-154. Spanish. doi: 10.1016/j.riam.2018.02.002.

37. Oliveira MM, Santos C, Sampaio P, Romeo O, Almeida-Paes R, Pais C, Lima N, Zancopé-Oliveira RM. Development and optimization of a new MALDI-TOF protocol for identification of the Sporothrix species complex. Res Microbiol. 2015 Feb-Mar;166(2):102-10. doi: 10.1016/j.resmic.2014.12.008.

38. Passarini MR, Santos C, Lima N, Berlinck RG, Sette LD. Filamentous fungi from the Atlantic marine sponge Dragmacidon reticulatum. Arch Microbiol. 2013 Feb;195(2):99-111. doi: 10.1007/s00203-012-0854-6.

39. da Silva, FC, Chalfoun, SM, Batista, LR et al. Use of a polyphasic approach including MALDI-TOF MS for identification of Aspergillus section Flavi strains isolated from food commodities in Brazil. Ann Microbiol 65 , 2119–2129 (2015). https://doi.org/10.1007/s13213-015-1050-0.

40. Santos C, Ventura JA, Lima N. New Insights for Diagnosis of Pineapple Fusariosis by MALDI-TOF MS Technique. Curr Microbiol. 2016 Aug;73(2):206-13. doi: 10.1007/s00284-016-1041-9.

Capítulo 3 - Aspergilosis Invasiva

Dr. Ricardo Rabagliatti
Infectólogo Hospital Clínico Universidad Católica de Chile
Miembro del Comité Consultivo de Infecciones en paciente Inmunocomprometido.
Miembro de la Sociedad Chilena de Infectología (SOCHINF).

Prioridad crítica en la Clasificación de la Organización Mundial para la Salud.



Aspergillus fumigatus

I. Introducción

Aspergillus spp. es un hongo filamentoso hialino ampliamente distribuido en la naturaleza. Su hábitat natural es el suelo, pero como espórula de manera abundante, sus conidios se diseminan por el aire, volviéndo prácticamente ubicuo. Diariamente, es posible inhalar varios cientos de conidios de *Aspergillus spp.* que, debido a su pequeño tamaño, 2 a 3 µ, tienen capacidad de llegar hasta los alveolos pulmonares del ser humano.[1,2]

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

II. Epidemiología

La aspergilosis invasora (AI) afecta fundamentalmente a pacientes inmunocomprometidos.[1-4] En los pacientes con neoplasias hematológicas, la AI es particularmente frecuente entre los que padecen leucemia mieloide aguda.[5,6] Existen pocos datos epidemiológicos de AI en la región. En un estudio prospectivo reciente de seguimiento de pacientes con leucemia o linfoma, que iniciaban

quimioterapia en Chile, el 20% desarrolló enfermedad fúngica invasora. El 80% desarrolló aspergilosis.[7]

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

Entre receptores de trasplante de órganos sólidos, suele ser más frecuente en los casos de trasplante pulmonar, seguido de los cardiacos.[8] En pacientes con infección VIH, el uso de corticoides o inmunosupresores ha sido menos descripto.[9] Uno de los grupos emergentes reportado en el último tiempo es el de pacientes críticos, especialmente aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI); también en receptores de corticoides y pacientes con falla hepática.[10]

AI es una enfermedad grave con mortalidad de entre el 40% y el 90%, dependiendo del órgano afectado, el estatus de inmunidad del paciente y la terapia utilizada.[1-3]

III. Factores de riesgo

Los factores de riesgo más importantes son:[11-13]

- Neutropenia, en especial cuando es profunda y prolongada
- Enfermedad de injerto versus huésped y terapia inmunosupresora asociada
- Trasplante hematopoyético alogenéico sobre autólogo
- Trasplante de órganos sólidos
- Uso de terapias biológicas como anti-TNFa y anti-CD52;
- linfocitopenia CD4 <100 cel/mm^3
- Infección por citomegalovirus (CMV)
- Exposición medioambiental
- Colonización previa
- Pacientes en hemodiálisis y cirrosis hepática

IV. Formas clínicas[14-16]

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

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

V. Diagnóstico

El diagnóstico es complejo y requiere de la demostración del hongo, por lo que resulta imprescindible una muestra clínica válida del sitio afectado que, en la mayoría de los casos, resulta difícil de obtener por las condiciones clínicas del paciente, por ejemplo, por trombocitopenia.[17] La muestra obtenida debe someterse a tinción de blanco de calcoflúor, cultivo de hongos y estudio anátomopatológico para confirmar la invasión de los tejidos.

El uso de los marcadores de infección fúngica es una manera indirecta de realizar el diagnóstico. La mayor experiencia publicada se relaciona con (1g3)-ß-D-glucano (BDG) y galactomanana (GM). El primero es un marcador panfúngico, que incluye *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, pero no *Cryptococcus* y agentes de mucormicosis.[18] GM es un componente de la pared fúngica de *Aspergillus*, excretado durante la fase de crecimiento del hongo. Es utilizado en el diagnóstico de aspergilosis invasora y permite hacer el seguimiento de los casos por lo que tiene valor de pronóstico. GM también puede ser positivo en fusariosis. Puede ser medido en suero y en lavado broncoalveolar (LBA), y no está estandarizado su uso en otras muestras clínicas como líquido cefalorraquídeo (LCR).[19-22]

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

Existen otros marcadores, con menos información publicada, como el antígeno de manano y antimanano, *lateral flow device* y el uso de biología molecular. Respecto a este último, ha habido publicaciones recientes que lo validan como un método de diagnóstico útil, aislado o en combinación con GM.[23,24] Los hemocultivos habitualmente son negativos, incluso en los casos de infección diseminada.

El uso de imágenes, particularmente la tomografía axial computarizada, contribuye al diagnóstico de aspergilosis, especialmente la forma pulmonar invasora. La imagen clásica es la de nódulos con halo que representan la hemorragia secundaria a la angioinvasión característica del hongo.[25] Sin embargo, se debe resaltar que la presencia de nódulos no es exclusiva de aspergilosis y que otros hongos, bacterias y patologías no infecciosas pueden producir

imágenes radiológicas similares. En una fase precoz, como la fase bronquial, señalada anteriormente, es posible visualizar imágenes poco específicas como árbol en brote o vidrio esmerilado.[26]

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

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

Factores del huésped	• Neutropenia. • Receptor trasplante progenitores hematopoyéticos. • Uso de corticoesteroides por más de tres semanas. • Inmunodeficiencia primaria.
Criterios clínicos	• Enfermedad respiratoria baja (al menos uno): nódulos con o sin halo, creciente aéreo o cavidad. • Traqueobronquitis. • Rinosinusitis. • Sinusitis en estudio de imágenes con (al menos uno): dolor agudo, escara nasal, compromiso de paredes óseas y cavidad paranasal • Infección del sistema nervioso central (al menos uno): lesiones focales o reforzamiento meníngeo. • Candidiasis diseminada (al menos uno poscandidemia): lesión en ojo de buey, en hígado/bazo o exudados en la retina.
Criterios micológicos	• Directos: tinciones o cultivos positivos. • Indirectos: galactomananos o (1→3)-ß-D -glucano.
Infección probada	• Tinción o cultivo que demuestre levaduras u hongo filamentoso en sangre o muestra clínica de cavidad estéril o estudio histológico con evidencia de invasión fúngica.
Infección probable	• Factores del huésped más criterios clínicos y criterios micológicos.
Infección posible	• Factores del huésped más criterios clínicos sin criterios micológicos.

VI. Tratamiento

Por años, la anfotericina fue la terapia de elección, sin embargo, los azoles han cambiado la historia de la enfermedad y las equinocandinas también han

sido exploradas como herramienta terapéutica.[29] En la actualidad, contamos con los siguientes antifúngicos:

1. Azoles

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

a. Itraconazol

Se encuentra disponible en tabletas, solución oral y formulación para uso intravenoso. Su mayor problema es que la formulación oral en tabletas tiene baja biodisponibilidad, a diferencia de la formulación en solución, y empeora en ayunas o con hipocloridria gástrica. Uno de los mejores resultados que se ha logrado en un estudio no comparativo con 31 casos, en que se usó secuencialmente como tratamiento intravenoso seguido luego por vía oral durante doce semanas. Se logró una respuesta parcial y completa en 48%.[30]

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

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

b. Voriconazol

Se encuentra disponible en tabletas y en solución con ciclodextrina para uso intravenoso. En pacientes con insuficiencia renal se puede acumular la ciclodextrina, por lo que se debe usar solo la formulación oral en estos pacientes. Las tabletas tienen buena biodisponibilidad, ya sea en ayunas o con alimentos.

Tiene buena distribución en todos los tejidos, y en el sistema nervioso central (SNC), donde se concentra en aproximadamente 50% de los niveles plasmáticos.

- Efectividad: en un estudio randomizado, comparativo con anfotericina B deoxicolato, logró respuesta completa o parcial en 52,8% de los pacientes, y una significativamente mayor sobrevida.[31]
- Dosis de carga: 6 mg/kg cada 12 hs en el día 1, seguido de 4 mg/kg cada doce horas. De preferencia, el inicio de la terapia debe ser intravenoso.
- Efectos adversos: alteraciones visuales, hepatotoxicidad, fotosensibilidad y alucinaciones visuales. Es necesario el dosaje de niveles plasmáticos a fin de evitar toxicidad y asegurar buena respuesta.[32]

c. Posaconazol

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

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

d. Isavuconazol

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

- Efectividad: Tiene actividad sobre hongos filamentosos, incluyendo *Aspergillus spp*., en un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego demostró no inferioridad con voriconazol en tratamiento de infección por hongos filamentosos. Para las guías europeas más

recientes de ECIL y ESCMID-ECMM-ERS, se puede considerar igual que voriconazol como primera opción para terapia de AI.

- Dosis: 200 mg iv/vo cada 8 hs las primeras 6 dosis, luego 200 mg iv/vo al día.
- Efectos adversos: náuseas, vómitos, alteración pruebas hepáticas.

2. Equinocandinas

Son compuestos semisintéticos que actúan por inhibición no competitiva de la síntesis de (1g3)-ß-D-glucano (BDG), polisacárido de la pared fúngica que,junto a la quitina, le dan forma y resistencia. Las equinocandinas están disponibles solo en formulación intravenosa; generalmente son bien toleradas, con bajafrecuencia de efectos adversos, solo en algunos pacientes se observa hepatotoxicidad.[29]

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

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

3. Polienos

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

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

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

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

VII. Estrategias terapéuticas

Existen diferentes estrategias para usar antifúngicos en AI.[37] Profilaxis, tratamiento empírico, tratamiento precoz y tratamiento dirigido. La elección de una estrategia sobre otra depende de la epidemiología del centro, las características de los pacientes atendidos, la frecuencia de aspergilosis, la especie predominante, los costos, la disponibilidad de herramientas diagnósticas y la vigilancia. Es posible utilizar diferentes estrategias para los diferentes grupos de pacientes en un mismo centro, es decir, profilaxis para los de mayor riesgo y precoz para los de moderado a bajo riesgo.

1. Profilaxis

El objetivo de esta estrategia es evitar la infección en pacientes con alto riesgo, como ocurre con la leucemia mieloide aguda y Trasplante hematopoyetico con enfermedad de injerto contra huésped.

- Posaconazol: 200 mg tres veces al día vía oral (A-I).
- Voriconazol: 200 mg cada doce horas por vía intravenosa o vía oral (B-I).
- Anfotericina liposomal: 25 mg aerosolizada semanalmente (B- II), aunque también se han explorado dosis semanales de 1 a 3 veces. Existen pocos datos publicados.[45,46,47]

2. Tratamiento precoz (del inglés *preemptive*)

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

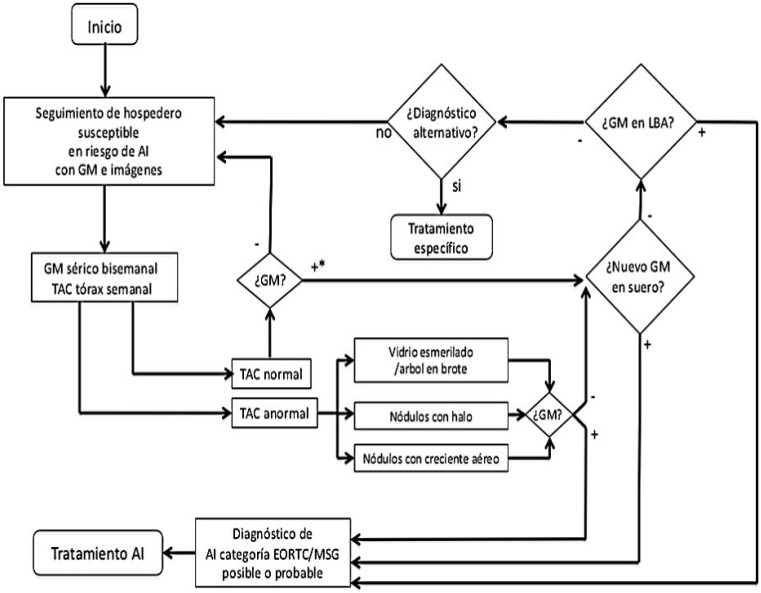


Figura 1: Vigilancia de AI en paciente en riesgo, uso de biomarcadores (GM) en suero y tomografía axial computarizada (TAC) de tórax. Incluye utilización de GM en lavado broncoalveolar en el proceso diagnóstico de alteración en las imágenes pulmonares.
(Ref: Rabagliati R. [Update in the diagnostic and therapeutic approach of invasive aspergillosis in adult population]. Rev Chilena Infectol. 2018;35(5):531-544.)

3. Tratamiento empírico

Esta ha sido la estrategia más utilizada durante muchos años, basada en estudios no controlados de los años 80, en que pacientes neutropénicos, luego

de persistir febriles a pesar de recibir terapia antibiótica, presentaron menor mortalidad al agregar antifúngicos al tratamiento.

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

- Mayor efectividad de anfotericina liposomal que de anfotericina B deoxicolato;
- Similitud de eficacia entre caspofungina y Anfotericina liposomal, con mejor tolerancia de caspofungina;
- Ausencia de superioridad de voriconazol sobre anfotericina liposomal, pero mayor efectividad en la aparición de infección fúngica durante la terapia.

Ninguno de estos estudios fue focalizado en aspergilosis, por lo que la recomendación de antifúngicos para esta estrategia mediante tratamiento empírico de enfermedad fúngica invasora es:

- Anfotericina liposomal (A-I),
- Caspofungina (A-I),
- Voriconazol (B-I).

4. Tratamiento dirigido

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

Las alternativas son:

- Anfotericina liposomal 3-5 mg/kg por día por vía intravenosa (B-I);
- Caspofungina 70 mg carga día 1, seguido de 50 mg/día vía intravenosa (B-II);
- Posconazol 200 mg cuatro veces al día (B-III);
- Itraconazol 400 mg al día (B-III).

Asociaciones de antifúngicos

Un estudio publicado a inicios de 2015 evaluó el uso combinado de voriconazol con anidulafungina, comparado con el uso de voriconazol en mono-

terapia, determinando una menor mortalidad a la semana 6 pero sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con galactomanana entre 1 a 1,5, sí se logró observar una significativamente menor mortalidad.[38] Por lo tanto, no se puede generalizar la terapia asociada para el manejo de AI, pero sí se puede considerar su uso en casos seleccionados (C-I).

La duración del tratamiento no está bien establecida, pero, al menos, debe prolongarse por seis a doce semanas. Incluso se puede prolongar como profilaxis secundaria en caso de persistir la inmunosupresión (C-III).

En algunos casos se debe complementar el tratamiento antifúngico con cirugía en (C-III)[29]:

- Lesiones cercanas a grandes vasos o pericardio;
- Lesiones que generan hemoptisis;
- Erosión de pleura o costillas;
- Endocarditis;
- Resección de nódulo único previo a TPH o quimioterapia intensiva, a fin de disminuir la carga fúngica;
- Compromiso del SNC, sinusitis y compromiso óseo.

Algunos aspectos generales por considerar en el tratamiento:[29]

- En los casos de aspergilosis ocular, se requiere evaluación por oftalmólogo y, junto con la terapia sistémica con voriconazol o anfotericina liposomal, se debe administrar terapia local con anfotericina.
- Aspergilosis en pacientes críticos: existen pocos datos, pero se extrapola que la droga de elección es voriconazol, de preferencia intravenoso en dosis habituales (C-III).
- Uso previo de azoles: en pacientes en que se sospecha o confirma aspergilosis estando bajo terapia con azoles, se debe preferir Anfotericina liposomal como primera opción y como alternativa equinocandinas (C-III).
- Infección refractaria: antes de categorizar un episodio de infección refractaria, es importante confirmar el diagnóstico, constatar niveles plasmáticos óptimos, optimizar la inmunidad, considerar síndrome

de reconstitución inmune.[39]

- En los casos de aspergiloma, más frecuentes en pacientes con cavidades pulmonares preexistentes, y debido a la manifestación de sintomatología respiratoria, la estrategia terapéutica más importante es la resección quirúrgica. La utilidad de uso de antifúngicos no está claramente establecida, sin embargo, se recomienda que en el perioperatorio se utilice algún azol con actividad anti *Aspergillus spp*., como itraconazol o voriconazol, aunque también se señala que podría considerarse anfortericina o equinocandinas. El período de tiempo no está establecido, sin embargo, si durante la cirugía no se presenta contaminación de la cavidad pleural, y la extracción de aspergiloma es completa, se puede suspender la terapia antifúngica prontamente en el postoperatorio.[37]

Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento de Aspergilosis Invasiva

	IDSA 2016 (43)	ECIL 2017 (42)	ESCMID 2018 (41)
Primera Línea	**Voriconazol**	**Isavuconazol o Voriconazol**	**Isavuconazol o Voriconazol**
Considerar el cambio de familia de antifúngico en caso de infección de brecha	Isavuconazol o Anfotericina Liposomal	Anfotericina B Liposomal	Anfotericina B Liposomal
Enfermedad Refractaria o Progresiva	**Indicación de tratamiento individualizado** Monitoreo de Drogas, cambio de familia de antifúngicos (AMBL, Caspofungina o tratamiento combinado)		
Intolerancia	Cambio de familia de antifúngicos o utilizar otro triazol sin efecto adverso superpuesto.		

Abreviaturas: IDSA: Infectious Disease Society of America; ECIL: European Conference on Infections in Leukemia; ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Antifúngicos escritos en Negrita son considerados de primera linea en base a la calidad de la evidencia.
Adaptado de Ledoux, M.-P.; Herbrecht, R. Invasive Pulmonary Aspergillosis. J. Fungi 2023, 9, 131. https://doi.org/10.3390/jof9020131

Tabla 3. Recomendaciones para profilaxis de Aspergilosis Invasiva

	IDSA 2016	ECIL 2017	ESCMID 2018
Profilaxis para pacientes con LMA o MDS durante tratamiento de inducción remisión	**Posaconazol**	**Posaconazol** Itraconazol o AMBL aerosolizada*	**Posaconazol** AMBL, aerosolizada*
Profilaxis para trasplante alogénico durante el periodo preengraftment		**Posaconazol** Itraconazol o Voriconazol	**Posaconazol** o AMBL aerosolizada*
Profilaxis para trasplante alogenico durante enfermedad Injerto contra huesped.	**Posaconazol**	**Posaconazol** Itraconazol Voriconazol	**Posaconazol**

Abreviaturas: IDSA: Infectious Disease Society of America; ECIL: European Conference on Infections in Leukemia; ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; SMD: Sindrome Mielodisplasico. * Fluconazol debe ser agregado para profilaxis de levaduras en caso de usar AMBL aerosolizada como profilaxis
Antifúngicos escritos en Negrita son considerados de primera linea en base a la calidad de la evidencia.
Adaptado de Ledoux, M.-P.; Herbrecht, R. Invasive Pulmonary Aspergillosis. J. Fungi 2023, 9, 131. https://doi.org/10.3390/jof9020131

Bibiografía

1. *Dagenais TR, Keller NP. Pathogenesis of Aspergillus fumigatus in Invasive Aspergillosis. Clin Microbiol Rev. 2009 Jul;22(3):447-65. doi: 10.1128/CMR.00055-08.*
2. *Latgé JP. Aspergillus fumigatus and aspergillosis. Clin Microbiol Rev. 1999 Apr;12(2):310-50. doi: 10.1128/CMR.12.2.310.*
3. *Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ, Safdar A, Raad II, Kontoyiannis DP. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). Haematologica. 2006 Jul;91(7):986-9. PMID: 16757415.*
4. *Rabagliati B R, Fuentes L G, Guzmán D AM, Orellana U E, Oporto C J, Aedo C I, et al. Enfermedad fúngica invasora en pacientes hemato-oncológicos y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos bajo la perspectiva de los criterios diagnósticos EORTC/MSG. Rev chil infectol [Internet]. jun 2009;26(3). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182009000400002&lng=en&nrm=iso&tlng=en*
5. *Rabagliati R, Bertín P, Cerón I, Rojas H, Domínguez I, Vera Á, et al. Epidemiología de neutropenia febril en pacientes adultos con leucemia aguda y linfoma: Estudio de cohorte en hospitales público y privado de Santiago, Chile. Rev chil infectol. dic 2014;31(6):721-8.*
6. *Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. Clin Microbiol Rev. 2005 Jan;18(1):44-69. doi: 10.1128/CMR.18.1.44-69.2005.*
7. *García-Ruiz JC, Amutio E, Pontón J. Infección fúngica invasora en pacientes inmunodeficientes [Invasive fungal infection in immunocompromised patients]. Rev Iberoam Micol. 2004 Jun;21(2):55-62. Spanish. PMID: 15538828.*
8. *Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. Clin Infect Dis. 2007 Jul 15;45(2):205-16. doi: 10.1086/518852.*
9. *Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. Enf Infecc Microbiol Clín abril 2012;30(4):201-8.*
10. *Baddley JW. Clinical risk factors for invasive aspergillosis. Med Mycol. 2011 Apr;49 Suppl 1:S7-S12. doi: 10.3109/13693786.2010.505204.*
11. *Martino R, Subirá M, Rovira M, Solano C, Vázquez L, Sanz GF, Urbano-Ispizua A, Brunet S, De la Cámara R; alloPBSCT Infectious/Non-infectious Complications Subcommittees of the Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH). Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. Br J Haematol. 2002 Feb;116(2):475-82. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03259.x.*
12. *Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. Blood. 2002 Dec 15;100(13):4358-66. doi: 10.1182/blood-2002-05-1496.*

13. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. Eur Respir Rev. 2011 Sep 1;20(121):156-74. doi: 10.1183/09059180.00001011.
14. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. Chest. 2002 Jun;121(6):1988-99. doi: 10.1378/chest.121.6.1988.
15. Zmeili OS, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical update. QJM. 2007 Jun;100(6):317-34. doi: 10.1093/qjmed/hcm035.
16. Cruz R, Álvarez P, Provoste F, Ducasse K, González M, Wilson G, et al. Enfermedad fúngica invasora (EFI) por hongos filamentosos en la Región de Valparaíso, Chile, desde la implementación del diagnóstico rápido de laboratorio. Rev chil infectol. abr 2015;32(2):221-4.
17. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. Blood. 2001 Mar 15;97(6):1604-10. doi: 10.1182/blood.v97.6.1604.
18. Maertens J, Maertens V, Theunissen K, Meersseman W, Meersseman P, Meers S, Verbeken E, Verhoef G, Van Eldere J, Lagrou K. Bronchoalveolar lavage fluid galactomannan for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases. Clin Infect Dis. 2009 Dec 1;49(11):1688-93. doi: 10.1086/647935.
19. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, Visser CE, Scholten RJ, Hooft L, Bijlmer HA, Reitsma JB, Zhang M, Bossuyt PM, Vandenbroucke-Grauls CM. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 30;2015(12):CD007394. doi: 10.1002/14651858.CD007394.pub2.
20. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. J Infect Dis. 2004 Aug 1;190(3):641-9. doi: 10.1086/422009.
21. White PL, Wingard JR, Bretagne S, Löffler J, Patterson TF, Slavin MA, Barnes RA, Pappas PG, Donnelly JP. Aspergillus Polymerase Chain Reaction: Systematic Review of Evidence for Clinical Use in Comparison With Antigen Testing. Clin Infect Dis. 2015 Oct 15;61(8):1293-303. doi: 10.1093/cid/civ507.
22. Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M, Villaescusa T, Ruiz-Camps I, Barba P, et al; PCRAGA Study Group; Spanish Stem Cell Transplantation Group; Study Group of Medical Mycology of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based Aspergillus DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. Clin Infect Dis. 2015 Feb 1;60(3):405-14. doi: 10.1093/cid/ciu833.
23. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L,

Lopez J, Couillault G, Piard F, Vagner O, Guy H. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. J Clin Oncol. 2001 Jan 1;19(1):253-9. doi: 10.1200/JCO.2001.19.1.253

24. Koren Fernández L, Alonso Charterina S, Alcalá-Galiano Rubio A, Sánchez Nistal MA. Las diferentes manifestaciones de la aspergilosis pulmonar. Hallazgos en tomografía computarizada multidetector. Radiología. nov 2014;56(6):496-504.

25. Nucci M, Nouér SA, Cappone D, Anaissie E. Early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in hematologic patients: an opportunity to improve the outcome. Haematologica. 2013 Nov;98(11):1657-60. doi: 10.3324/haematol.2013.094359.

26. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al; Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis. 2002 Jan 1;34(1):7-14. doi: 10.1086/323335.

27. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis. 2008 Jun 15;46(12):1813-21. doi: 10.1086/588660.

28. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, et al; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008 Feb 1;46(3):327-60. doi: 10.1086/525258.

29. Caillot D, Bassaris H, McGeer A, Arthur C, Prentice HG, Seifert W, De Beule K. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. Clin Infect Dis. 2001 Oct 15;33(8):e83-90. doi: 10.1086/323020.

30. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. Clin Infect Dis. 2008 Jan 15;46(2):201-11. doi: 10.1086/524669.

31. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann

JW, et al; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med. 2002 Aug 8;347(6):408-15. doi: 10.1056/NEJMoa020191.

32. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. Clin Infect Dis. 2007 Jan 1;44(1):2-12. doi: 10.1086/508774.
33. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect. 2018 May;24 Suppl 1:e1-e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
34. Maertens J, Egerer G, Shin WS, Reichert D, Stek M, Chandwani S, et al; Study Team CAN-DOIA. Caspofungin use in daily clinical practice for treatment of invasive aspergillosis: results of a prospective observational registry. BMC Infect Dis. 2010 Jun 22;10:182. doi: 10.1186/1471-2334-10-182.
35. Cordonnier C, Bresnik M, Ebrahimi R. Liposomal amphotericin B (AmBisome) efficacy in confirmed invasive aspergillosis and other filamentous fungal infections in immunocompromised hosts: a pooled analysis. Mycoses. 2007 May;50(3):205-9. doi: 10.1111/j.1439-0507.2007.01362.x.
36. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al; AmBiLoad Trial Study Group. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). Clin Infect Dis. 2007 May 15;44(10):1289-97. doi: 10.1086/514341.
37. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Aug 15;63(4):e1-e60. doi: 10.1093/cid/ciw326.
38. Schwartz S, Behre G, Heinemann V, Wandt H, Schilling E, Arning M, et al. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. Blood. 1999 Jun 1;93(11):3654-61. PMID: 10339471.
39. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, Becker MJ, Doorduijn JK, Hop WC, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis. 2008 May 1;46(9):1401-8. doi: 10.1086/586739.
40. Xia D, Sun WK, Tan MM, Zhang M, Ding Y, Liu ZC, et al. Aerosolized amphotericin B as prophylaxis for invasive pulmonary aspergillosis: a meta-analysis. Int J Infect Dis. 2015 Jan;30:78-84. doi: 10.1016/j.ijid.2014.11.004.
41. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized

trial. Ann Intern Med. 2015 Jan 20;162(2):81-9. doi: 10.7326/M13-2508. Erratum in: Ann Intern Med. 2015 Mar 17;162(6):463. Erratum in: Ann Intern Med. 2019 Feb 5;170(3):220. PMID: 25599346.

42. *Nucci M, Perfect JR. When primary antifungal therapy fails. Clin Infect Dis. 2008 May 1;46(9):1426-33. doi: 10.1086/587101.*
43. *Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikkos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica. 2017 Mar;102(3):433-444. doi: 10.3324/haematol.2016.152900.*
44. *Ledoux MP, Herbrecht R. Invasive Pulmonary Aspergillosis. J Fungi (Basel). 2023 Jan 17;9(2):131. doi: 10.3390/jof9020131.*

Capítulo 4 - Candidiasis Invasiva

Dra. Ana Belén Araúz Rodríguez
Médica Infectóloga
Universidad de Panamá
Hospital Santo Tomás The Panama Clinic, Panamá.

Dr. Arnaldo Colombo
Médico Infectólogo
Profesor de Medicina en la Universidad Federal de São Paulo
Permanent Member of the Brazilian Academy of Science.

Dr. Alberto Cortés
Médico Infectólogo
Hospital Universitario Nacional
Profesor Titular de la Facultad de Medicina
Universidad Nacional de Colombia
Bogotá.

Dr. Jorge Finkelievich
Médico Infectólogo
Universidad Nacional de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

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

Dr. Rita Rojas Fermín
Médica Infectóloga
Hospital General de la Plaza Salud,
Santo Domingo, República Dominicana

Dr. Luis Thompson Moya
Médico Infectólogo
Profesor Titular Unidad de Infectología,
Universidad del Desarrollo Santiago, Chile
Clínica Alemana.

Prioridad crítica en la Clasificación de la Organización Mundial para la Salud.



- Prioridad Crítica: *C. auris, C. albicans*
- Prioridad Alta: *C. glabrata (Nakaseomyces glabrata), C. parapsilosis, C. tropicalis.*
- Prioridad Media: *C. Krusei (Pichia Kudriaavzeii)*

I. Introducción

La candidiasis invasiva es una infección grave que puede ocurrir en pacientes inmunocomprometidos y está asociada principalmente con entornos hospitalarios. La incidencia de la candidiasis invasiva varía, pero se ha observado un aumento en los últimos años. La candidemia, es la presencia de *Candida* en el torrente sanguíneo, es la forma más común de candidiasis invasiva.[1]

En América Latina, la incidencia de candidemia oscila entre 0,74-6,0 por 1000 ingresos hospitalarios. La variación de incidencia va desde 0,32 en Chile hasta 1,96 en Colombia. Estos datos contrastan con las menores tasas de

incidencia de candidemia comunicadas en Estados Unidos (de 0,28 a 0,96 casos por 1000 admisiones) y en Europa (de 0,20 a 0,38 casos por cada 1000 admisiones)[2]. Estudios realizados en Brasil han reportado tasas de incidencia que oscilan entre 0,9 y 2,5 casos por 1000 admisiones, siendo las tasas más bajas en hospitales del ámbito privado[2-4]. Las tasas de infección son mayores en lactantes menores de un año y adultos mayores de 65 años.

Candidemia representa hasta el 5% de los aislamientos de infecciones de la sangre en unidades de cuidados intensivos[2]. Desafortunadamente, la mortalidad global de los pacientes con candidemia en hospitales terciarios de Latinoamérica es del 38% al 78%[1,2]. La falta de diagnóstico, acceso a antifúngicos y deficientes programas de control de infecciones, son algunos de los motivos que explican la mayor incidencia y alta mortalidad. por los que la mortalidad se encuentre entre el 30% al 78%[5].

II . Distribución de especies de *Candida*

Distintas especies de *Candida* pueden causar enfermedades humanas, pero la mayoría de las infecciones invasivas están provocadas por cinco patógenos: *Candida albicans, Candida glabrata, Candida tropicalis, Candida parapsilosis* y *Candida krusei*[6]. Es importante tener en cuenta que, de acuerdo con las recientes actualizaciones de la nomenclatura de microbiología clínica, *Candida krusei* (*Pichia kudriavzeveii*) y *C. glabrata* (*Nakaseomyces glabrata*) ya no se consideran miembros del género *Candida*; sin embargo, seguiremos refiriéndonos a ellos aquí debido a su uso común en la clínica[7].

En el año 2022, debido a la amenaza que implican para la salud humana, varias especies de *Candida* han sido incluidas en la lista de patógenos fúngicos prioritarios de la Organización Mundial de la Salud (8). En el grupo I de prioridad crítica, *C. albicans* y *C. auris*; en el grupo II alta prioridad *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* (*Nakaseomyces glabrata*) y finalmente en el grupo III de prioridad media *Candida krusei* (*Pichia kudriavzeveii*).

Las infecciones producidas por especies no albicans son un problema creciente en el mundo y la región y en forma conjunta estas (*C. parapsilosis, C. tropicalis* y *C. glabrata*) son más frecuentes que *C. albicans*[9]. Los factores que determinan esta distribución son el uso de antifúngicos, condiciones de riesgo

individuales y brotes en determinados entornos sanitarios.

Las especies no albicans predominantes en América Latina son *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, y estos datos han sido reportados en varias series de la región[6,10-13].

En el estudio realizado por *Latin American Mycosis Network* la distribución de especies fue la siguiente: *Candida albicans* (42%), *Candida tropicalis* (21%), *Candida parapsilosis* (19%) y *Candida glabrata* (7%)[2]. La frecuencia de *C. glabrata* es extremadamente variable según los centros médicos. Esta distribución es diferente a países como Estados Unidos y del noroeste de Europa donde, *C. glabrata* es la segunda especie afectando especialmente en personas mayores de 60 años y en receptores de trasplantes de órganos sólidos (1).

En el año 2009 *Candida auris* fue identificada en Japón en un paciente con una otitis externa, a partir de este momento se diseminó en todo el mundo convirtiéndose en una amenaza para la salud pública. Cuatro clados afectan a las diferentes regiones, Clado del Este Asiatico (Japón), Sud Asiatico (India), Africano y Sudamericano[14].

En América Latina en el año 2011 se habló del primer caso de fungemia y en 2012 se notificó el primer brote hospitalario en Venezuela y desde ese mismo año hasta la fecha se conocieron casos en Estados Unidos, Colombia, Panamá, Brasil, Chile y Argentina. En este escenario, la Organización Panamericana de la Salud recomendó a los Estados Miembros que la detección temprana y la notificación eran necesarias para permitir la implementación de medidas apropiadas para prevenir y controlar la propagación en las comunidades y los servicios de salud de las Américas[15].

Los tres principales problemas con *C. auris* son[16]:

1. La resistencia a los antifúngicos. el 90% de los aislamientos tienen al menos resistencia a un antifúngico y 30% son resistentes a dos antifúngicos.
2. La identificación es errónea con los métodos habituales. Se necesitan métodos especializados de laboratorio para identificar a la *C. auris* de manera precisa, las técnicas convencionales de laboratorio pueden llevar a una identificación errónea y un manejo inadecuado, y dificultar el control de la propagación de la *C. auris* en entornos de atención médica.

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

III. Resistencia Antifúngica

La resistencia antifúngica en *Candida* es un fenómeno preocupante que ha aumentado en los últimos años y tiene implicancias en el manejo clínico de los pacientes[17]. La emergencia de resistencia se ha presentado especialmente en los pacientes que requieren tratamiento a largo plazo y en los que reciben profilaxis antifúngica, lo que subraya la importancia de los programas de gestión de antifúngicos (*stewardship*)[18].

La resistencia antifúngica puede ser intrínseca, lo que significa que ciertas especies de *Candida* son naturalmente menos susceptibles a ciertos antifúngicos (*C. krusei* a triazoles), o adquirida, donde las cepas de *Candida* desarrollan resistencia después de la exposición repetida a los antifúngicos.

La resistencia antifúngica puede surgir debido a diferentes mecanismos, incluyendo:

1. Alteraciones en el sitio blanco de acción del antifúngico.
2. Aumento de la expresión de las bombas de eflujo, situación en que el hongo aumenta la producción de bombas de eflujo, que son proteínas encargadas de expulsar el fármaco de la célula, disminuyendo así su concentración interna y su eficacia.
3. Modificación del antifúngico por enzimas.

La resistencia a fluconazol es la mejor estudiada y en América Latina, las tasas de aumentaron del 0,4% al 1,2% entre *C. albicans*, del 0,5% al 2,3% entre los aislados de *C. tropicalis*, y del 0% al 2,6% para *C. parapsilosis*. En el caso del voriconazol, las tasas de resistencia se mantuvieron en torno al 1%[19].

El incremento del uso de equinocandinas se ha asociado también a la disminución de la susceptibilidad a estas drogas tras una exposición prolongada al fármaco mediado principalmente por cambios en los genes FKS[20]. La resistencia a equinocandinas se ha reportado especialmente en *C. glabrata* en algunos centros de Brasil, Perú y Argentina. Además, en Argentina también se reportó resistencia de *C. parapsilosis*, a las equinocandinas. La resistencia a

más de un antifúngico es un problema preocupante en *C. glabrata* y *C. parapsilosis*.

En cuanto al perfil de resistencia de *C. auris*, el 90% de los aislamientos son resistentes a un antifúngico y el 30% a dos. En los diferentes estudios es de 93% resistentes a fluconazol, 35% para AMB y 7% a equinocandinas; 41% de los aislados son resistentes a 2 clases de antifúngicos y 4% a 3 clases[14].

El Grupo Latinoamericano realizó las siguientes recomendaciones respecto de las pruebas de sensibilidad en *Candida* en la práctica clínica[21]:

1. La identificación de las levaduras siempre debe tener prioridad sobre las pruebas de sensibilidad.
2. Los laboratorios deben colaborar entre sí a fin de reducir los costes e incrementar la precisión de las pruebas.
3. Se recomiendan las pruebas de sensibilidad al fluconazol para los hospitales de atención terciaria.

Tabla 1. Datos de resistencia al Fluconazol en América Latina

País o región	Autor	Año	Especies	Resistencia (%)	Referencia
Colombia, Venezuela y Ecuador	De Bedout	2002	C. albicans C. tropicalis C. parapsilopsis	4.6, 4.5, 5.5	27
Chile	Silva	2004	C. albicans C. tropicalis C. parapsilopsis	0. 72	28
Brasil	Colombo	2006	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	0.3, 0 0	29
Venezuela	Dolande Franco	2008	C. albicans C. tropicalis C. parapsilopsis	7.4,12.9, 10	30
Brasil	Doi	2007- 2010	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	000	31
América Latina	Pfaller	2008- 2009	C. albicans C. tropicalis	4.0, 3.3	32
México	Corzo -León	2008- 2010	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	000	33
Colombia	Rodríguez	2010	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	4,6, 0.14, 9	34
Argentina	Córdoba	2011	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	0 4, 2.2, 5	14
Brasil	Colombo	2013	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	0.30	5
América Latina	Nucci	2013	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	0 0 , 1.9	2
Colombia	Cortés	2014	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	8 35,7 42,1	35
Colombia	Maldonado	2014	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	6.2, 4.2, 11.3	36
Brasil	Santos	2014	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	9.9, 26.8, 7.1	39

III. Factores de Riesgo

El pronóstico de los pacientes con candidemia se relaciona de forma directa con el momento de inicio del tratamiento y el acierto en la selección de una terapia apropiada.

Ya que la infección no tiene características clínicas específicas, la presencia de fiebre en pacientes con factores de riesgo debe hacer sospechar al médico de la infección.

Los factores de riesgo de se pueden clasificar en[1]:

1. Factores generales
    a. Intrínsecos: colonización con *Candida*, diabetes mellitus, per-

foración gastrointestinal, edad avanzada, pancreatitis, sepsis y severidad de la enfermedad.

b. Iatrogénicos: cualquier tipo de diálisis, antibióticos, catéteres venosos centrales, corticoides y otros inmunosupresores, cirugía gastrointestinal o cirugías mayor, dispositivos de asistencia ventricular, estancia hospitalaria prolongada, internación en Unidades de Cuidados Intensivos, asistencia respiratoria mécanica y nutrición parenteral total.

2. Factores especiales

a. Intrínsecos: enfermedad injerto versus huesped, mucositis, neutropenia prolongada.

b. Iatrogénicos: trasplante de órganos sólidos y hematopoyéticos.

Con el objetivo de predecir el riesgo de Candidemia se han desarrollado scores de riesgo para mejorar la identificación de pacientes, utilizando puntajes clínicos y reglas de predicción. Algunos criterios han sido validados pero ninguno es universalmente aceptado, dado que cada uno presenta sus propias limitaciones (Tabla 2)

Tabla 2. Scores predictivos para el diagnóstico de Candidemia[22-25]

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Candida Score > 3 Cirugía Abdominal Sepsis, Shock Septico NPTl Colonización Focal	77.6	66.2	57.1	97.7
Pittet Score Colonización por Candida (CI>0.5; CCI >.4)	64.3	69.6	27.3	91.7
	73.9	60.9	4.2	99.0
Nebraska Score NPT CVC Antibióticos Corticoesteroides Cirugía Abdominal	84.1	60.2	4.7	99.4

NPT: Nutrición Parenteral Total. CVC: Catéter Venoso Central. CI Colonización Index, CCCI Colonización Indice Corregido

IV. Diagnóstico de Candidiasis Invasiva

Los métodos diagnósticos de laboratorio utilizados en el diagnóstico de candidiasis invasora se clasifican en métodos basados en cultivo y no basados en cultivos que incluyen la detección de ß-D-glucano, reacción de cadena de polimerasa (PCR) y, recientemente, una técnica de nanodiagnóstico T2[26,27].

Entre los métodos diagnósticos basados en cultivos, los hemocultivos continúan siendo el "*gold standard*" para el diagnóstico de candidemia con una sensibilidad del 50% y un tiempo medio de positivización que oscila entre 1 y 7 días (media de 2 a 3 días). Las causas de resultados de hemocultivos negativos son el bajo inóculo fúngico en sangre, las fungemias intermitentes y la candidiasis profunda sin fungemia (candidiasis peritoneal, abscesos, etc.)[28,29].

Los métodos diagnósticos no basados en cultivos permiten el diagnóstico precoz de candidemia, se positivizan antes que los hemocultivos y además, pueden ser positivos en escenarios clínicos en que los hemocultivos son negativos (Candidiasis profunda). La interpretación de los resultados de estas pruebas debe correlacionarse siempre con los datos clínicos del paciente y los factores de riesgo[26].

Entre estas pruebas, se encuentra la detección de ß-D-glucano, disponible en algunos centros de Latinoamérica, con una sensibilidad y especificidad del 75% y 80% respectivamente. Es una prueba panfúngica y otras infecciones fungicas como *Aspergillus*, *Pneumocistis*, etc., pueden dar resultados positivos (26)(30). La reacción cadena de polimerasa (PCR), tiene una sensibilidad y especificidad de 95% y 92%, no siempre están disponibles, existen metodos comerciales de PCR en tiempo real (SeptiFast®, BIOFIRE®, FILMARRAY® BCID Panel) que detectan fungemias por *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*[31,32]. Estos métodos tienen alto valor predictivo negativo lo que permite suspender el tratamiento cuando ante resultados negativos. (Tabla 2)

Posterior al aislamiento se procede a la identificación. En los laboratorios clínicos de los hospitales, la observación microscópica de las estructuras fúngicas en la muestra clínica y el cultivo siguen considerándose el patrón oro y utilizan métodos fenotípicos. Los métodos bioquímicos basados en medios cromogénicos para la identificación de las especies infectantes constituyen un

intento de identificación rápida y sencilla de las especies de *Candida*, incluida *C. auris*[33,34] (tabla 3). Los resultados pueden interpretarse tras 24-48 hs de incubación aeróbica a 30-37°C[34].

Tabla 3. Métodos diagnósticos de Candidiasis Invasiva

	Candidemia	Candidiasis Invasiva sin fungemia	
Hemocultivos	Positivos en 70 -80% de los pacientes	Rara vez positivo	Gold Standard
Betaglucanos	Sensibilidad 68%	S 56%; E 73% VPP 68% VPN 77%	Marcador pan fúngico. Corte >80 pg/mL en 2 determinaciones
T2 MR Candida	S 91.1%, E 99.4%	Detecta aproximadamente 100% de los casos	4.4 horas, permite identificación de especies
PCR	S 59 %	S 80%, E 70%	

S: Sensibilidad E: Especificidad. Adaptado de Antinori S, Milazzo L, Sollima S, Galli M, Corbellino M. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. Eur J Intern Med. 2016 Oct;34:21-28. doi: 10.1016/j.ejim.2016.06.029.

Tabla 4. Color de las colonias según la especie tras incubación durante dos días en medio CHROM-agar plus *Candida* a 37°C

Candida spp	Color
Candida albicans	Verde azul
Candida auris	Parte delantera del cultivo azul claro con halo azul
Candida tropicalis	azul metalizado con halo rosa
Candida krusei	rosa y borrosa
Candida glabrata	Malba

ChromagarTM *Candida* Plus - Chromagar. Available at: https://www.chromagar.com/en/product/chromagar-candida-plus/ (Accessed: 24 June 2023).

La espectrometría de masas, conocida como *matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry* (MALDI-TOF MS), es una técnica utilizada en la identificación de microorganismos mediante la creación

de un espectro basado en el perfil de proteínas, que es único para una especie dada. La identificación rápida y confiable de especies de *Candida* es esencial para el tratamiento antifúngico debido a los patrones de susceptibilidad específicos de la especie. MALDI-TOF demostró ser un método rápido y confiable para la identificación de cepas de *Candida* en el laboratorio clínico y tiene un rol fundamental en la identificación de *C. auris* ya que la identificación en base a las propiedades fisiológicas se confunde con *C. haemuloni*, *Candida sake*, *Candida guillermondi*, *Candida famata*[35].

El último método aprobado por FDA es la resonancia magnética T2, sumamente promisoria para la identificación de especies sin necesidad de cultivos pero de la que aún faltan estudios (no disponible en Latinoamérica)[27].

Recomendaciones sobre el diagnóstico realizadas por el Grupo Latinoamericano[21,36]

Los hemocultivos son un procedimiento obligatorio en cualquier paciente con sospecha clínica de infección sistémica por *Candida*, y deben tomarse algunas precauciones para optimizar la recuperación del agente:

- Seguir una antisepsia adecuada en el punto de punción, y recordar que el antiséptico debe dejarse actuar unos minutos antes de realizar la extracción.
- Deben ser realizados preferentemente antes del uso de antimicrobianos, si esto no es posible, la sangre debe ser recolectada en el período anterior a la administración de las dosis diarias de medicamentos.
- El volumen de sangre y el número de muestras son cruciales para un buen rendimiento de los hemocultivos; se recomienda recoger al menos dos muestras por episodio de sepsis y que cada muestra contenga al menos 20 mL de sangre (divididos en dos frascos de hemocultivo por muestra).
- Las botellas aeróbicas convencionales para hemocultivos automatizados permiten el crecimiento de especies de *Candida*.
- Es esencial que los hemocultivos sean procesados mediante sistemas automatizados, que tienen mejor sensibilidad y rapidez.

- Los hemocultivos deben ser repetidos en los días 3 y 5 luego de iniciado el tratamiento, para certificar que se han negativizado. Esta información es fundamental para el monitoreo de la respuesta terapéutica y para definir la duración del tratamiento antifúngico.

El diagnóstico mediante imágenes tiene un rol importante en el abordaje de la candidemia. Si bien la frecuencia de compromiso visceral es baja en los pacientes adultos con candidemia, este se debe sospechar en pacientes con candidemia persistente a pesar de tratamiento antifúngico adecuado. En este escenario se recomienda la investigación de endocarditis fúngica, mediante ecocardiografía; y lesiones en otros órganos mediante ecografía, tomografía.

Se recomienda realizar el fondo de ojo en todos los pacientes con candidemia y síntomas visuales. En pacientes con candidemia sin síntomas visuales, el fondo de ojo se debe realizar una semana después del inicio de la terapia para aumentar la sensibilidad en la detección de lesiones oculares.

Los estudios de muestras obtenidas a través de procedimientos invasivos (punciones, cirugías) deben ser cultivados y enviados a histopatología en infecciones profundas por *Candida spp.* (osteomielitis, infección de piel, candidiasis crónica diseminada o neumonía).

V. Tratamiento

La definición de la mejor estrategia terapéutica a adoptar en pacientes con candidiasis hematógena debe considerar los aspectos descritos a continuación

- Presencia de complicaciones infecciosas en órganos profundos (endoftalmitis, endocarditis, osteomielitis, etc.) ya que en estas condiciones clínicas el tratamiento debe ser prolongado.
- La gravedad de la presentación clínica del caso, esta cuestión es controvertida, pero los pacientes con insuficiencia orgánica debe tratarse inicialmente con antifúngicos de acción rápida y fungicida como las equinocandinas.

El control de la fuente es otra consideración de suma importancia y se refiere a la eliminación del foco de infección (extracción de catéteres intravasculares contaminados y el drenaje eficaz de colecciones de material infectado). Esta acción se ha asociado a menor mortalidad.

Tratamiento antifúngico inicial

La selección de un fármaco antifúngico para el tratamiento inicial debe basarse en la exposición o intolerancia previa del paciente a un agente antifúngico, la gravedad de la enfermedad, las comorbilidades relevantes y la afectación del cerebro, las válvulas cardiacas y/o los órganos viscerales. También debe tenerse en cuenta el conocimiento de las principales especies de *Candida spp.* prevalentes y los datos de susceptibilidad en una unidad clínica concreta[37].

Equinocandinas

Las guías clínicas recomiendan el uso de equinocandinas (anidulafungina, caspofungina o micafungina) como tratamiento de primera línea para los pacientes adultos. Las equinocandinas inhiben la β-D-glucano sintasa, una enzima necesaria para la formación de la pared celular, y tienen una excelente actividad fungicida frente a la mayoría de *Candida spp.* Las equinocandinas son eficaces, seguras y tienen interacciones farmacológicas muy limitadas; sin embargo, requieren administración intravenosa. Cada agente de esta clase fue eficaz en el 70% al 75% de los pacientes en ensayos clínicos comparativos aleatorizados[21].

Terapia Step Down

Una vez estabilizadas las condiciones del paciente, se puede considerar desescalar el tratamiento respaldado en datos clínicos y negativización de los hemocultivos. Esta transición suele realizarse en un plazo de 3 a 7 días a partir de la terapia inicial. Un azol oral (normalmente fluconazol) es el agente de primera línea para el tratamiento step down, aunque no debe haber indicios de resistencia a los azoles según la determinación de la especie o los datos de susceptibilidad antifúngica. En estudios clínicos no se observaron diferencias de mortalidad a los 30 días .

Los triazoles de espectro ampliados como isavuconazol y voriconazol, son antifúngicos aceptables para los pacientes que tengan aislamientos resistentes al fluconazol, como *C. krusei* y *Candida guilliermondii*, y potencialmente *C. glabrata*[1].

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento antifúngico estará determinada por la respuesta clínica y micológica individual a la terapia. Se recomienda que a los pacientes con candidemia, se les realice hemocultivos de seguimiento al menos cada dos días hasta la eliminación documentada de *Candida spp.* del torrente sanguíneo. En ausencia de afectación orgánica, la duración del tratamiento antifúngico sistémico (intravenoso u oral) debe ser de 14 días tras la eliminación de *Candida spp.* del hemocultivo y la resolución de los signos de infección.

En el caso de los pacientes de candidiasis invasiva profunda (endocarditis, osteomielitis, candidiasis hepatoesplénica, etc.), el tratamiento inicial con equinocandinas se debe sostener hasta que se produzca respuesta clínica y/o radiológica favorable y, a continuación, la transición a un azol oral (como fluconazol) durante meses (6 a 12 meses). Ocasionalmente, los pacientes requieren un tratamiento antifúngico supresor crónico a largo plazo para infecciones refractarias como endocarditis de válvula protésica, infección crónica de articulación protésica o dispositivos intravasculares infectados que no pueden retirarse o sustituirse (por ejemplo, dispositivos de asistencia ventricular izquierda y marcapasos o desfibriladores intracardiacos).

Manejo de los Catéteres

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

Nuevos Antifúngicos

La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) aprobó

en el año 2023, a Rezafungina inyectable para el tratamiento de pacientes con Candidemia y Candidiasis Invasiva[38]. La característica de esta nueva equinocandina es que se administra una vez a la semana por vía intravenosa. La rezafungina inyectable tiene el potencial de simplificar el tratamiento de la candidiasis invasora y mejorar la continuidad de la atención antifúngica.

La aprobación por la FDA de la rezafungina inyectable se basó en los datos clínicos de un estudio, doble ciego en fase 3 (ReSTORE)[38]. El estudio se realizó en 66 centros de atención terciaria de 15 países e incluyó a pacientes mayores de 18 años con candidiasis invasiva, que fueron asignados aleatoriamente a recibir uno de dos tratamientos. Aproximadamente la mitad recibió rezafungina inyectable una vez a la semana (400 mg en la primera semana, seguidos de 200 mg semanales, hasta un total de dos a cuatro dosis) y la otra mitad recibió caspofungina intravenosa, a dosis habituales durante un máximo de 4 semanas. En total, se asignó aleatoriamente a 199 pacientes al grupo de rezafungina inyectable (100 pacientes) y al grupo de caspofungina (99 pacientes). Los resultados mostraron que: 55 de 93 pacientes del grupo de rezafungina inyectable y 57 de 94 pacientes del grupo de caspofungina se curaron en el día 14. 22 (24%) de los 93 pacientes del grupo de rezafungina inyectable y 20 (21%) de los 94 pacientes del grupo de caspofungina fallecieron o no se conocía su estado de supervivencia a los 30 días. Los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes en al menos el 5% de los pacientes de ambos grupos fueron fiebre, niveles bajos de potasio, neumonía, shock séptico y anemia. 55 pacientes del grupo de rezafungina inyectable y 52 del grupo de caspofungina presentaron eventos adversos serios. El estudio demostró que Rezafungina inyectable mostraba resultados similares a la caspofungina.

Profilaxis de *Candida* en adultos no neutropénicos

Adultos no neutropénicos

No existen recomendaciones formales para el uso de profilaxis en pacientes adultos no neutropénicos y no transplantados de órganos sólidos. La ausencia de recomendaciones universales para la selección de los pacientes hace que se deba valorar la decisión clínica caso por caso según factores

de riesgo. La situación puntual puede ser la de pacientes con cirugías abdominales complicadas (ej., fístulas gastrointestinales) internados en unidades de cuidados intensivos con alta incidencia de candidemia. Aunque no haya recomendaciones universales respecto a la selección de los pacientes, los sistemas de puntajes y las reglas predictivas pueden ayudar a tomar decisiones clínicas, caso por caso[5,36,37,39,40].

Si se decide administrar profilaxis, se recomienda el uso del fluconazol 400 mg (6 mg/kg/día). No hay recomendaciones para la duración de la profilaxis, aunque se considera que los pacientes deberían continuar bajo profilaxis mientras dure la exposición a los factores de riesgo.

VI. Profilaxis de *Candida* en adultos neutropénicos[36,37]

Se debe considerar firmemente la profilaxis en pacientes con enfermedades hematológicas malignas con neutropenia < 500 neutrofilos/mm^3 y mucositis severa. Los pacientes con leucemia mieloide aguda deben recibir profilaxis durante la terapia de inducción. Fluconazol 400 mg/día (6 mg/kg/día).

Para los pacientes que con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, el fármaco de elección es el fluconazol a una dosis de 400 mg/día (6 mg/kg/día). Si se requiere cobertura antibiótica contra mohos, se recomienda el uso de voriconazol 200 mg (3 mg/kg/día) dos veces al día.

VII. Recomendaciones para la detección y el control de Infecciones para *C. auris* en hospitales[16,42]

La aplicación de prácticas de prevención y control de la infección son cruciales para controlar los brotes de *C. auris* en los centros. Las deficiencias en las medidas, los retrasos en el reconocimiento de los casos y las demoras en la aplicación de acciones, pueden dar lugar a una rápida transmisión de *C. auris* entre los pacientes.

Algunas *Candida spp.* son consideradas comensales comunes en la flora humana, y la fuente de infección suele ser la autoinoculación, en contraposición a la transmisión de paciente a paciente. Pero, *C. auris* es altamente trans-

misible entre pacientes, quizá debido a su capacidad de colonización cutánea persistente. Datos preliminares sugieren que los pacientes con dispositivos, como catéteres venosos centrales, tienen un mayor riesgo de infección del torrente sanguíneo. Además, la transmisibilidad de *C. auris* también se relaciona a su capacidad para contaminar el entorno de atención al paciente. *C. auris* se ha encontrado en superficies sanitarias y equipos médicos y puede persistir en dichas superficies durante largos periodos .

Las claves para prevención de la propagación de *C. auris* debe tener dos elementos:

1. La identificación de los casos.
2. La aplicación de precauciones de control de la infección en todos los casos identificados para minimizar la probabilidad de transmisión a otros pacientes.

Para detectar la colonización por *C. auris*, se realiza hisopado de axilas e ingles del paciente, ya que son los sitios más comúnmente colonizados[43].

En la tabla 6 se resumen las principales medidas para el control y prevención de infecciones.

Tabla 5. Recomendaciones tratamiento Candidemia

Paciente no neutropénicos
Tratamiento de Inicio
• Se recomienda una equinocandina (caspofungina 70 mg IV dosis de carga, luego 50 mg IV diarios; micafungina 100 mg IV diarios; anidulafungina 200 mg IV dosis de carga, luego 100 mg IV diarios) como tratamiento inicial. • Una alternativa para los pacientes que no estén gravemente enfermos y que se considere poco probable que tengan *Candida spp** resistente al fluconazol es una dosis de carga oral de 800 mg (12 mg/kg) de fluconazol y, a continuación, 400 mg (6 mg/kg) por vía oral al día. • Una formulación lipídica de anfotericina B (3 a 5 mg/kg IV al día) es una alternativa si hay intolerancia, disponibilidad limitada o resistencia a otros agentes antifúngicos.
Desescalamiento o Step Down
• Para los pacientes que están clínicamente estables, con cepas sensibles al fluconazol y tienen hemocultivos repetidos negativos tras el inicio del tratamiento antifúngico, la transición de una equinocandina o una formulación lipídica de anfotericina B a fluconazol es adecuada (normalmente en un plazo de cinco a siete días). • Para la infección por *C. glabrata*, a Isavuconazol o voriconazol por vía oral considerar.
Manejo de fuente y duración del tratamiento
• Cuando se presuma que la fuente es el CVC, retirarlo lo antes posible. • En caso de candidemia sin complicaciones metastásicas evidentes, tratar durante 14 días tras el primer resultado negativo del hemocultivo y la resolución de los signos y síntomas asociados a la candidemia. • Se recomienda realizar un examen fundoscópico dilatado en la semana siguiente al diagnóstico en todos los pacientes.

Pacientes Neutropénicos
Tratamiento de Inicio
• Se recomienda una equinocandina (caspofungina 70 mg IV dosis de carga, luego 50 mg IV diarios; micafungina 100 mg IV diarios; anidulafungina 200 mg IV dosis de carga, luego 100 mg IV diarios). • Una formulación lipídica de anfotericina B (3 a 5 mg/kg IV al día) es una alternativa menos atractiva debido al potencial de toxicidad.
Desescalamiento o Step Down
• Fluconazol 400 mg (6 mg/kg) por vía oral¶ al día puede utilizarse como terapia escalonada durante la neutropenia persistente en pacientes clínicamente estables que presenten aislamientos susceptibles a fluconazol y aclaramiento documentado del torrente sanguíneo. Para pacientes que tengas cepas no albicans con menor susceptibilidad a fluconazol se puede utilizar. • Isavuconazol (200 mg de isavuconazol / 8 h los dos primeros días) seguido de una dosis de mantenimiento de una única dosis de 200 mg diarios • Voriconazol 200 a 300 mg (3 a 4 mg/kg) por vía oral dos veces al día
Duración del tratamiento y manejo de la fuente
• Para la candidemia sin complicaciones metastásicas evidentes, la duración mínima recomendada del tratamiento es de 14 días tras la eliminación documentada de Candida del torrente sanguíneo, siempre que se hayan resuelto la neutropenia y los signos y síntomas atribuibles a la candidemia. • Se recomienda un examen fundoscópico dilatado para todos los pacientes; el examen debe repetirse en un plazo de 7 días tras la recuperación de la neutropenia. • La retirada del CVC debe considerarse caso por caso. • Las transfusiones de granulocitos movilizados con G-CSF pueden considerarse en casos de candidemia persistente con neutropenia prolongada prevista.

Tabla 6. Recommendations for infection control practices for *Candida auris*[21]

Identificación de Casos
Identificar las especies de Candida aisladas de sitios estériles. • Identificar las especies de *Candida* aisladas de sitios no estériles cuando esté clínicamente indicado, cuando el paciente resida en el centro o unidad donde se ha identificado un caso de *C. auris*. • Cuando el paciente provenga de un país con transmisión de *C. auris*. **Screening de pacientes que:** • Sean contactos sanitarios cercanos de nuevos casos. • Provengan de un centro sanitario de un país con casos de *C. auris* en el último año. • Esto debe tenerse muy en cuenta cuando el paciente también está infectado o colonizado por una bacteria Gram negativa productora de carbapenemasas. • Si se sospecha transmisión, el centro sanitario debe considerar la posibilidad de ampliar el cribado a todas las personas de la sala en la que se hayan identificado casos. • Las intervenciones de control de infecciones son las mismas para los pacientes con infección o colonización por *C. auris*.
Descolonización de pacientes Actualmente no existe un protocolo establecido para la descolonización de pacientes con *C. auris*.
Prácticas de Control de Infecciones recomendadas.
Aislamiento de pacientes
Higiene de las manos • El personal sanitario debe practicar una higiene de manos adecuada y frecuente. • El Programa de Control de Infecciones debe supervisar las adherencia y proporcionar retroalimentación. **Precauciones basadas en la transmisión** • Se deben aplicar las precauciones de contacto para el manejo de los pacientes colonizados e infectados. • Los pacientes pueden estar colonizados de forma persistente a largo plazo y por lo tanto se deben mantener estas medidas. • La aplicación y cumplimiento de estas medidas deben ser controladas por el PCI.
Limpieza del ambiente hospitalario
• Se debe utilizar desinfectantes hospitalarios registrados eficaces contra las esporas de Clostridioides. • Tres productos han adquirido recientemente declaraciones de eficacia frente a *C. auris*: registro de la Agencia de Protección Medioambiental. Clorados y Oxivir 1 (EPA): 70627-74, 70627-77 y 37549-1.(66,67) • Los desinfectantes basados únicamente en compuestos de amonio cuaternario suelen ser ineficaces contra *C. auris*. • En las zonas de atención al paciente con *C. auris* es necesario realizar una limpieza y desinfección minuciosa diaria y terminal. • El equipo médico compartido debe limpiarse y desinfectarse a fondo. • Vigilar el cumplimiento de la limpieza y desinfección ambiental.
Descolonización de pacientes Actualmente no existe un protocolo establecido para la descolonización de pacientes con *C. auris*.

Bibiografía

1. *Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. Nat Rev Dis Primers. 2018 May 11;4:18026. doi: 10.1038/nrdp.2018.26.*
2. *Colombo AL, Guimarães T, Silva LR, de Almeida Monfardini LP, Cunha AK, Rady P, Alves T, Rosas RC. Prospective observational study of candidemia in São Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007 May;28(5):570-6. doi: 10.1086/513615.*
3. *Cortés JA, Reyes P, Gómez C, Buitrago G, Leal AL; GREBO Group. Fungal bloodstream infections in tertiary care hospitals in Colombia. Rev Iberoam Micol. 2011 Apr-Jun;28(2):74-8. doi: 10.1016/j.riam.2010.12.002.*
4. *Colombo AL, Garnica M, Aranha Camargo LF, Da Cunha CA, Bandeira AC, Borghi D, Campos T, Senna AL, Valias Didier ME, Dias VC, Nucci M. Candida glabrata: an emerging pathogen in Brazilian tertiary care hospitals. Med Mycol. 2013 Jan;51(1):38-44. doi: 10.3109/13693786.2012.698024..*
5. *Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, Guzman-Blanco M, Santolaya ME, Thompson L, Sifuentes-Osornio J, Echevarria JI, Colombo AL; Latin American Invasive Mycosis Network. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. PLoS One. 2013;8(3):e59373. doi: 10.1371/journal.pone.0059373.*
6. *Riera F, Medeot M, Sartori L, Bergallo C, Minoli J, Vilchez V, Sánchez P, Abiega C, Pincheira C, Correa S, Bartoli C, Figueroa M, Montamat M, Spitale N, Minguez A, Caeiro JO. Epidemiología de candidemia en Córdoba. Estudio de vigilancia de cinco instituciones. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. jun 2014;71(2):89-93. Disponible en: https://revistas.unc.edu.ar/index.php/med/article/view/9074.*
7. *Borman AM, Johnson EM. Name Changes for Fungi of Medical Importance, 2018 to 2019. J Clin Microbiol. 2021 Jan 21;59(2):e01811-20. doi: 10.1128/JCM.01811-20. Erratum in: J Clin Microbiol. 2021 Mar 19;59(4): PMID: 33028600; PMCID: PMC8111128.*
8. *WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action [Internet]. World Health Organization (WHO); [citado 6 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241*
9. *Guo J, Zhang M, Qiao D, Shen H, Wang L, Wang D, et al. Prevalence and Antifungal Susceptibility of Candida parapsilosis Species Complex in Eastern China: A 15-Year Retrospective Study by ECIFIG. Front Microbiol. 2021 Mar 4;12:644000. doi: 10.3389/fmicb.2021.644000.*
10. *Rodero L, Davel G, Soria M, Vivot W, Córdoba S, Canteros CE et al. Estudio multicéntrico de fungemias por levaduras en la República Argentina. Rev Argent Microbiol [Internet]. 2005 Dic;37(4):189-195. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412005000400005&lng=es.*

11. Córdoba S, Vivot W, Bosco-Borgeat ME, Taverna C, Szusz W, Murisengo O, et al; Red Nacional De Laboratorios De Micologia. Species distribution and susceptibility profile of yeasts isolated from blood cultures: results of a multicenter active laboratory-based surveillance study in Argentina. Rev Argent Microbiol. 2011 Jul-Sep;43(3):176-85. doi: 10.1590/S0325-75412011000300003.
12. Cortés JA, Reyes P, Gómez CH, Cuervo SI, Rivas P, Casas CA, Sánchez R. Clinical and epidemiological characteristics and risk factors for mortality in patients with candidemia in hospitals from Bogotá, Colombia. Braz J Infect Dis. 2014 Nov-Dec;18(6):631-7. doi: 10.1016/j.bjid.2014.06.009.
13. Villalobos JM, Castro JA, Avilés A, Peláez MC, Somogyi T, Sandoval L. Candida parapsilosis: principal causa de candidemia en un hospital de referencia para adultos de Costa Rica. Rev Chil Infect abril 2016;33(2):159-65.
14. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant Candida auris on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. Clin Infect Dis. 2017 Jan 15;64(2):134-140. doi: 10.1093/cid/ciw691. Erratum in: Clin Infect Dis. 2018 Aug 31;67(6):987. PMID: 27988485; PMCID: PMC5215215.
15. Alerta Epidemiológica: Brotes de Candida auris en servicios de atención a la salud en el contexto de la pandemia de COVID-19 - 6 de febrero de 2021 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 6 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-brotes-candida-auris-servicios-atencion-salud-contexto-pandemia
16. Caceres DH, Forsberg K, Welsh RM, Sexton DJ, Lockhart SR, Jackson BR, Chiller T. Candida auris: A Review of Recommendations for Detection and Control in Healthcare Settings. J Fungi (Basel). 2019 Nov 28;5(4):111. doi: 10.3390/jof5040111.
17. Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of Candida to azoles and echinocandins worldwide. Clin Microbiol Infect. 2019 Jul;25(7):792-798. doi: 10.1016/j.cmi.2019.03.028.
18. Arendrup MC, Patterson TF. Multidrug-Resistant Candida: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment. J Infect Dis. 2017 Aug 15;216(suppl_3):S445-S451. doi: 10.1093/infdis/jix131.
19. da Matta DA, Souza ACR, Colombo AL. Revisiting Species Distribution and Antifungal Susceptibility of Candida Bloodstream Isolates from Latin American Medical Centers. J Fungi (Basel). 2017 May 17;3(2):24. doi: 10.3390/jof3020024.
20. Garcia-Effron G, Chua DJ, Tomada JR, DiPersio J, Perlin DS, Ghannoum M, Bonilla H. Novel FKS mutations associated with echinocandin resistance in Candida species. Antimicrob Agents Chemother. 2010 May;54(5):2225-7. doi: 10.1128/AAC.00998-09.

21. *Recomendaciones para el manejo de la candidemia en adultos en América Latina | Revista Iberoamericana de Micología [Internet]. [citado 6 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-articulo-recomendaciones-el-manejo-candidemia-adultos-S1130140613000521*
22. *Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg. 1994 Dec;220(6):751-8. doi: 10.1097/00000658-199412000-00008.*
23. *León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, León MA; EPCAN Study Group. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. Crit Care Med. 2006 Mar;34(3):730-7. doi: 10.1097/01.CCM.0000202208.37364.7D.*
24. *Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, Reboli A, Barron MA, Sims C, Wood C, Sobel JD. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. Mycoses. 2011 Jan;54(1):46-51. doi: 10.1111/j.1439-0507.2009.01756.x.*
25. *Hermsen ED, Zapapas MK, Maiefski M, Rupp ME, Freifeld AG, Kalil AC. Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a matched case-control study. Crit Care. 2011 Aug 9;15(4):R198. doi: 10.1186/cc10366.*
26. *Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. Clin Infect Dis. 2013 May;56(9):1284-92. doi: 10.1093/cid/cit006.*
27. *Monday LM, Parraga Acosta T, Alangaden G. T2Candida for the Diagnosis and Management of Invasive Candida Infections. J Fungi (Basel). 2021 Mar 3;7(3):178. doi: 10.3390/jof7030178.*
28. *Tissot F, Lamoth F, Hauser PM, Orasch C, Flückiger U, Siegemund M, et al; Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS). β-glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Nov 1;188(9):1100-9. doi: 10.1164/rccm.201211-2069OC.*
29. *Clancy CJ, Nguyen MH. Non-Culture Diagnostics for Invasive Candidiasis: Promise and Unintended Consequences. J Fungi (Basel). 2018 Feb 19;4(1):27. doi: 10.3390/jof4010027.*
30. *Jaijakul S, Vazquez JA, Swanson RN, Ostrosky-Zeichner L. (1,3)-β-D-glucan as a prognostic marker of treatment response in invasive candidiasis. Clin Infect Dis. 2012 Aug;55(4):521-6. doi: 10.1093/cid/cis456.*
31. *Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. J Clin Microbiol. 2011 Feb;49(2):665-70. doi: 10.1128/JCM.01602-10.*

32. Korber F, Zeller I, Grünstäudl M, Willinger B, Apfalter P, Hirschl AM, Makristathis A. SeptiFast versus blood culture in clinical routine - A report on 3 years experience. Wien Klin Wochenschr. 2017 Jun;129(11-12):427-434. doi: 10.1007/s00508-017-1181-3.
33. CHROMagarTM Candida Plus [Internet]. Chromagar. [citado 6 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.chromagar.com/en/product/chromagar-candida-plus/
34. Deorukhkar SC, Roushani S. Identification of Candida species: conventional methods in the era of molecular diagnostics. Ann Microbiol Immunol. 2018; 1(1):1002.
35. Bonifaz A, Montelongo-Martínez F, Araiza J, González GL, Treviño-Range R, Flores-Garduño A. et al. Evaluación de MALDI-TOF MS para la identificación de levaduras patógenas oportunistas de muestras clínicas. Rev Chilena Infectol 2019; 36 (6): 790-793. http://www.scielo.cl/pdf/rci/v36n6/0716-1018-rci-36-06-0790.pdf
36. Colombo AL, Guimarães T, Camargo LF, Richtmann R, Queiroz-Telles Fd, Salles MJ, et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Braz J Infect Dis. 2013 May-Jun;17(3):283-312. doi: 10.1016/j.bjid.2013.02.001.
37. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933.
38. Thompson GR, Soriano A, Skoutelis A, Vazquez JA, Honore PM, Horcajada JP, Spapen H, Bassetti M, Ostrosky-Zeichner L, Das AF, Viani RM, Sandison T, Pappas PG. Rezafungin Versus Caspofungin in a Phase 2, Randomized, Double-blind Study for the Treatment of Candidemia and Invasive Candidiasis: The STRIVE Trial. Clin Infect Dis. 2021 Dec 6;73(11):e3647-e3655. doi: 10.1093/cid/ciaa1380. Erratum in: Clin Infect Dis. 2021 Aug 2;73(3):561-562. PMID: 32955088; PMCID: PMC8662762.
39. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect. 2012 Dec;18 Suppl 7:19-37. doi: 10.1111/1469-0691.12039.
40. Oñate JM, Rivas P, Saavedra CH, Martínez E, Coronell W, López E, et al. Consenso Colombiano para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad por candida spp. en niños y adultos. 2019 [citado 6 de agosto de 2023]; Disponible en: https://repositorio.unbosque.edu.co/handle/20.500.12495/1743

41. Welsh RM, Bentz ML, Shams A, Houston H, Lyons A, Rose LJ, Litvintseva AP. Survival, Persistence, and Isolation of the Emerging Multidrug-Resistant Pathogenic Yeast Candida auris on a Plastic Health Care Surface. J Clin Microbiol. 2017 Oct;55(10):2996-3005. doi: 10.1128/JCM.00921-17.

42. CDC. Infection Prevention and Control for Candida auris | Candida auris | Fungal Diseases | CDC [Internet]. 2023 [citado 6 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-infection-control.html

43. CDC. Screening for Candida auris Colonization | Candida auris | Fungal Diseases | CDC [Internet]. 2023 [citado 6 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-screening.html

Capítulo 6 - Fusariosis

Dr. Juan Pablo Caeiro
Médico Infectólogo
Docente Universidad Nacional de Córdoba
Medical Director of HIV/ID Services at AltaMed
Los Ángeles, California, Estados Unidos.

Dr. Javier Afeltra
Médico Micólogo
Jefe de la Unidad de Parasitología
Unidad de Parasitología Hospital J.M. Ramos Mejía
Departamento de Microbiología Facultad de Medicina UBA

Prioridad crítica en la Clasificación de la Organización Mundial para la Salud.



I. Introducción

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

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

Las especies de *Fusarium* también pueden causar enfermedades alérgicas, como sinusitis en individuos inmunocompetentes[3], y micotoxicosis tras la ingestión de alimentos contaminados por especies de *Fusarium* productoras de toxinas[4]. Las especies de *Fusarium* también son importantes patógenos de plantas que causan diversas enfermedades en granos de cereales y ocasionalmente causan infecciones en animales.

La diversidad molecular de *Fusarium* es importante y la resistencia a los antifúngicos varía de acuerdo al género[5]. Recientemente se han realizado cambios de nomenclatura en *Aspergillus* y otros hifomicetos hialinos, incluyendo

Fusarium, por lo tanto la identificación precisa a nivel de especies de aislados clínicos de *Fusarium spp.* requiere secuenciamiento multigénico[6]. (Tabla 1)

Tabla 1. Resumen de los cambios de nomenclatura en hongos del género *Fusarium* de importancia clínica

Nombre Previo	Nombre actual	Enfermedad que produce
Fusarium dimerum	*Bisifusarium dimerum*	Queratitis, Infecciones Invasivas.
Fusarium falciforme, Acremonium falciforme	*Neocosmospora falciformis*	Queratitis, Infecciones Invasivas.
Fusarium keratoplasticum	*Neocosmospora keratoplastica*	Queratitis, Infecciones Invasivas.
Fusarium lichenicola	*Neocosmospora lichenicola*	Queratitis, Infecciones Invasivas.
Fusarium petroliphilum	*Neocosmospora petroliphila*	Queratitis, Infecciones Invasivas.
Fusarium solani	*Neocosmospora solani*	Queratitis, Infecciones Invasivas.

Adaptado de: Sarah E Kidd and others, Fungal Nomenclature: Managing Change is the Name of the Game, Open Forum Infectious Diseases, Volume 10, Issue 1, January 2023, ofac559,

II. Eco - epidemiología

Fusarium es un género de hongos de distribución universal, ubicuos y con gran importancia económica ya que son habituales fitopatógenos. Si bien es más frecuente en zonas tropicales, tiene amplía distribución mundial atribuida a su capacidad para crecer en gran número de substratos y a su eficaz mecanismo de dispersión; el viento y la lluvia juegan un importante papel en su diseminación. Se ha demostrado que el aire puede llevar las esporas hasta 400 km de distancia[7].

III. Fisiopatología

El género *Fusarium* produce enfermedad a través de[1]:

1. La producción de micotoxinas y tricotexenos que pueden suprimir la respuesta inmune adaptativa humoral y celular
2. Capacidad de adherencia a biomateriales como lentes de contacto y catéteres
3. Aptitud para invadir tejidos mediante la producción de proteasas, elastasas y colagenasas.

A pesar de poseer todos estos factores de virulencia, necesita compromiso inmunológico del huésped para producir invasión e infección diseminada. La inmunidad innata, fagocitosis con lisis de conidias y fragmentos de hifas, es el principal mecanismo de control de este patógeno oportunista[8,9].

La puerta de entrada de las infecciones localizadas son las pequeñas lesiones producidas por traumatismos. Las infecciones sistémicas se pueden producir por la diseminación del microorganismo desde la puerta de entrada.

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

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

IV. Formas clínicas

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

1. Queratitis: produce daño en la córnea a partir de traumatismos locales o por implantación traumática a partir de lentes de contacto contaminadas.

2. Endoftalmitis: en general, se observa como evolución natural de una queratitis y, con menor frecuencia, luego de una intervención quirúrgica.

3. Onicomicosis: es causante de onicomicosis por hongos no dermatofíticos. Afecta principalmente las uñas de los pies, produciendo onicomicosis proximal subungueal, onicomicosis blanco superficial y onicomicosis distal subungueal. La onicomicosis por Fusarium constituye la puerta de entrada para la infección diseminada en inmunocomprometidos.

4. Infección cutánea: en pacientes inmunocompetentes, suele provocar lesiones únicas y localizadas, debidas a implantación traumática. Afecta a la piel, pero puede extenderse a planos profundos y hueso por contigüidad. Produce nódulos, úlceras, paniculitis y micetomas de granos blancos. En pacientes inmunocomprometidos, las lesiones son múltiples, pueden ser dolorosas y a veces de tipo ectima gangrenos, y son consecuencia de la diseminación hematógena.

5. Enfermedad diseminada: ocurre en pacientes inmunocomprometidos, generalmente, con enfermedades oncohematológicas y, ocasionalmente, en grandes quemados. Cualquier órgano puede ser afectado, los más frecuentes son piel, pulmón y senos paranasales. La mortalidad reportada es del 60% al 80%.

6. Otras formas clínicas reportadas son la peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal, fungemia relacionada con catéteres, artritis, otitis y abscesos cerebrales.

V. Métodos diagnósticos

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

Las muestras clínicas más frecuentemente utilizadas para aislar el hongo, incluyen el raspado de las lesiones cutáneas y ungüeales, biopsias de piel y hemocultivos. Se pueden utilizar también muestras obtenidas de lesiones cerradas, punción de senos paranasales, materiales respiratorios y lavado broncoalveolar. La posibilidad de obtención de estas muestras dependerá del estado clínico del paciente y de la presencia o ausencia de plaquetopenia que condiciona las muestras obtenidas por punción. De cualquier manera, incluso en hospederos neutropénicos de alto riesgo, la obtención de muestras de hemocultivos micológicos es fundamental para poder aislar y diagnosticar esta afección[1,2,12].

La observación de un micelio ramificado y tabicado en el examen microscópico directo, en fresco o con tinción de blanco calcoflúor en la histopatología, es similar a la de otras hialohifomicosis. Posteriormente, el cultivo permite la identificación del agente[1,2,12]. En la biopsia, se puede observar esporulación adventicia en sangre y biopsias de tejido, esta presentación histopatológica no se observa en la aspergilosis.

En pacientes inmunocomprometidos de alto riesgo, es fundamental descartar la presencia de onicomicosis producida por *Fusarium* antes de la aparición de neutropenia. Durante el periodo de neutropenia, los hemocultivos con desarrollo fúngico deben considerarse relevantes y jerarquizarse.

El género *Fusarium* puede tener galactomananos en sus envolturas y, además, excretarlos en forma activa. Por ello, la determinación de galactomananos en suero puede producir reacciones positivas en la fusariosis diseminada. La presencia de galactomananos en muestras respiratorias no está adecuadamente estudiada por el momento[13].

Para diagnóstico a nivel especies de *Fusarium* se sugiere la tipificación por secuenciamiento multi-locus (MLST). Una herramienta prometedora es la utilización del MALDI TOF MS para diagnóstico rápido y certero, esta última es una tecnología más económica y de más difusión[15].

Tabla 2. Forma Clínica y diagnóstico de Fusariosis

	Manifestación Clínica	Procedimiento diagnóstico
Piel y Uñas	Pápulas eritematosas y nódulos, celulitis, lesiones necróticas, onicomicosis.	Escarificado. Biopsia de la lesión.
Neumonía	Insuficiencia respiratoria, dolor torácico, tos. Infiltrados alveolares inespecíficos, nódulos y cavidades.	Lavado broncoalveolar.
Sinusitis	Rinorrea, obstrucción, necrosis, celulitis periorbital o perinasal.	Endoscopía, lavado y biopsias.
Queratitis - Endoftalmitis	Inflamación con dolor.	Escarificado corneal, biopsias.
Fungemia e infección diseminada	Fiebre persistente, lesiones de piel, pulmón y senos.	Hemocultivos. Biopsia de lesiones, con esporulación en la adventicia de los vasos sanguíneos. Galactomanano.

V. Tratamiento

Es importante conocer el género de *Fusarium* para asociarlo a susceptibilidad a antifúngicos. Aunque aún no se ha establecido una correlación clara entre la Concentración Inhibitoria Mínima y la respuesta clínica[15,16]. A pesar de estas discrepancias, se recomiendan las pruebas de sensibilidad antifúngica para guiar la elección del tratamiento antifúngico[17].

La evidencia en cuanto al tratamiento surge de casos reportados y estudios observacionales. Los fármacos más efectivos son voriconazol, formulaciones lipídicas de anfotericina B y posaconazol. Es recomendable lograr la reconstitución inmunológica y, como tratamiento, se recomienda voriconazol o anfotericina b lipídica[12]. El posaconazol es reservado para terapia de rescate.

Izavuconazol: podría tener un efecto beneficioso en personas con fusario-

sis. Debido a la baja frecuencia de la infección, no existen estudios comparativos randomizados para evaluar el tratamiento de la fusariosis[18].

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

Queratitis

El tratamiento de la queratitis por *Fusarium* es dificultoso por la poca penetración de antimicóticos a la córnea. El fármaco local más usado es natamicina, que se administra cada hora durante el día y cada dos horas por la noche. Algunos expertos recomiendan combinarlo con terapia sistémica. Probablemente una terapia multimodal sea lo más apropiado[19].

Endoftalmitis

La endoftalmitis fúngica puede ser exógena o endógena por diseminación hematógena. La terapia consiste en cirugía con remoción de cualquier cuerpo extraño y voriconazol tópico y sistémico[19].

Onicomicosis

La terapia de la onicomicosis por *Fusarium* es complicada por la escasa respuesta y por la asociación frecuente a enfermedad sistémica en pacientes inmunocomprometidos[5]. En pacientes inmunocomprometidos, se recomienda voriconazol por varios meses, el tratamiento previo a la inmunosupresión disminuye el riesgo de diseminación.

Cutánea

La afección cutánea es habitualmente la manifestación de enfermedad invasora, por lo tanto se debe tratar como infección diseminada[10]. El abordaje combinando desbridamiento quirúrgico y anfifúngicos puede ser necesaria[11].

Enfermedad diseminada

Un estudio reciente de 65 casos de fusariosis invasora utilizó voriconazol, posaconazol o formulaciones de anfotericina B como monoterapias y en combinaciones, con una sobrevida de 44%[20]. En el estudio más grande de

fusariosis invasora, sobre 233 casos, voriconazol y formulaciones lipídicas de anfotericina demostraron ser superiores a anfotericina B deoxicolato. Los factores de mal pronóstico identificados fueron neutropenia prolongada y uso de esteroides. Se recomienda el tratamiento inicial con voriconazol y anfotericina lipídica hasta tener disponible la sensibilidad[21]. La eliminación del foco primario (catéteres) y la recuperación de los neutrófilos, mejoran la evolución de los pacientes[22].

La duración del tratamiento dependerá del tipo de infección, severidad y el estado inmunológico del paciente[21].

Tabla 3. Tratamiento de Fusariosis

Queratitis	**Natamicina al 5% por vía tópica**	• Una gota de suspensión al 5% cada 1 a 2 h durante los primeros 3 a 4 días; después continuar con una gota cada 6 a 8 h. • Buena actividad in vitro, excelente penetrabilidad en la córnea y escasos efectos secundarios. • Se puede considerar utilizar tratamiento por vía sistémica. con Voriconazol o Isavuconazol
Endoftalmitis	*Voriconazol EV y VO:* **Isavuconazol*	• Duración del tratamiento 4 a 6 semanas según la evolución clínica. • Se deben retirar cuerpos extraños, cuando la puerta de entrada es por implantación (astillas)
Onicomicosis	*Voriconazol EV y VO:* **Isavuconazol*	• El examen de las uñas es importante en los pacientes inmunocomprometidos ya que pueden ser la puerta de entrada de la infección. • Duración del tratamiento 4 semanas
Infección Diseminada Fungemia en pacientes Inmunocomprometidos	Anfotericina B Liposomal + Voriconazol**	• Considerar retirar los Catéteres Venosos

EV: Intravenoso VO: Oral. *No hay estudios clínicos, no sería necesario dosaje plasmatico, menos eventos secundarios que Voriconazol. ** En pacientes inmunocomprometidos, con infección severa, basada en recomendación de expertos.
Dosis Voriconazol: Dosis de carga, 6 mg/kg cada doce horas en las primeras 24 horas. Manteni-

miento, 4 mg/kg cada doce horas. Oral, 200 mg cada 12 horas.
Dosis Isavuconazol: Dosis de carga 200 mg de cada 8 horas durante 48 horas (6 administraciones). Dosis de mantenimiento: 200 mg de cada 24 horas, comenzando 12-24 horas después de la última dosis de carga.
Anfotericina B Liposomal: 3 a 5 mg/kg/día
Dosis Posaconazol 300 mg al día en una sola toma (después de una dosis de carga de 300 mg/12h el primer día) para los comprimidos y entre 600 y 800 mg al día repartidos en 3 ó 4 tomas para la suspensión oral.

VI. Nuevos Antifúngicos.

Fosmanogepix (apx001), el manogepix es un antifúngico de nueva clase que inhibe la proteína gwt1, una enzima requerida para la localización de manoproteínas ancladas a glicosilfosfatidilinositol (gpi) en ciertos hongos. Esta proteína es esencial para el anclaje de las manoproteínas a la membrana celular y la pared celular externa, lo que confiere integridad de la pared y se relaciona con la homeostasis de la membrana[24]. Este nuevo antifúngico ha demostrado ser efectivo contra especies resistentes de *Fusarium spp*, también se ha utilizado como terapia de rescate en fusariosis diseminada[25].

En la actualidad se están desarrollando formulaciones tanto intravenosas como orales del FMGX, que permitiría continuar la atención fuera del hospital. La dosificación una vez al día, un perfil favorable de interacciones farmacológicas sin inhibición significativa del CYP3A4 y una amplia distribución tisular contribuirían al posicionamiento del FMGX como tratamiento empírico de primera línea para el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas.

El FMGX se ha probado en casos de fusariosis diseminada como terapia de rescate.

Bibliografía

1. Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. Clin Microbiol Infect. 2004 Mar;10 Suppl 1:67-75. doi: 10.1111/j.1470-9465.2004.00845.x.
2. Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev. 2007 Oct;20(4):695-704. doi: 10.1128/CMR.00014-07.
3. Wickern GM. Fusarium allergic fungal sinusitis. J Allergy Clin Immunol. 1993 Oct;92(4):624-5. doi: 10.1016/0091-6749(93)90087-v.
4. Nelson PE, Dignani MC, Anaissie EJ. Taxonomy, biology, and clinical aspects of Fusarium species. Clin Microbiol Rev. 1994 Oct;7(4):479-504. doi: 10.1128/CMR.7.4.479.
5. Al-Hatmi AM, Meis JF, de Hoog GS. Fusarium: Molecular Diversity and Intrinsic Drug Resistance. PLoS Pathog. 2016 Apr 7;12(4):e1005464. doi: 10.1371/journal.ppat.1005464.
6. Kidd SE, Abdolrasouli A, Hagen F. Fungal Nomenclature: Managing Change is the Name of the Game. Open Forum Infect Dis. 2023 Jan 7;10(1):ofac559. doi: 10.1093/ofid/ofac559.
7. Monzon, A. and Rodriguez Tudela, J.L. (no date) Infecciones causadas por el Género Fusarium - SEIMC. Available at: https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micologia/fusarium.pdf (Accessed: 04 July 2023)
8. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 2002 Apr 1;34(7):909-17. doi: 10.1086/339202.
9. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. J Antimicrob Chemother. 2011 Jan;66 Suppl 1:i5-14. doi: 10.1093/jac/dkq437.
10. Nucci M, Varon AG, Garnica M, Akiti T, Barreiros G, Trope BM, Nouér SA. Increased incidence of invasive fusariosis with cutaneous portal of entry, Brazil. Emerg Infect Dis. 2013 Oct;19(10):1567-72. doi: 10.3201/eid1910.120847.
11. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Costa S, et al. Fusarium infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 2004 May 1;38(9):1237-42. doi: 10.1086/383319.
12. Ruhnke M, Böhme A, Buchheidt D, Cornely O, Donhuijsen K, Einsele H, et al; Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and Oncology. Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology--guidelines from the Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and Oncology (AGIHO). Ann Oncol. 2012 Apr;23(4):823-33. doi: 10.1093/annonc/mdr407.
13. Muhammed M, Anagnostou T, Desalermos A, Kourkoumpetis TK, Carneiro HA, Glavis-Bloom J, et al. Fusarium infection: report of 26 cases and review of 97

cases from the literature. Medicine (Baltimore). 2013 Nov;92(6):305-316. doi: 10.1097/MD.0000000000000008.

14. *McCarthy MW, Katragkou A, Iosifidis E, Roilides E, Walsh TJ. Recent Advances in the Treatment of Scedosporiosis and Fusariosis. J Fungi (Basel). 2018 Jun 18;4(2):73. doi: 10.3390/jof4020073.*
15. *Lortholary O, Obenga G, Biswas P, Caillot D, Chachaty E, Bienvenu AL, et al; French Mycoses Study Group. International retrospective analysis of 73 cases of invasive fusariosis treated with voriconazole. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Oct;54(10):4446-50. doi: 10.1128/AAC.00286-10.*
16. *Nucci M, Jenks J, Thompson GR, Hoenigl M, Dos Santos MC, Forghieri F, et al. Do high MICs predict the outcome in invasive fusariosis? J Antimicrob Chemother. 2021 Mar 12;76(4):1063-1069. doi: 10.1093/jac/dkaa516.*
17. *Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Munoz P, et al; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: Fusarium spp., Scedosporium spp. and others. Clin Microbiol Infect. 2014 Apr;20 Suppl 3:27-46. doi: 10.1111/1469-0691.12465.*
18. *Broutin A, Bigot J, Senghor Y, Moreno-Sabater A, Guitard J, Hennequin C. In Vitro Susceptibility of Fusarium to Isavuconazole. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Jan 27;64(2):e01621-19. doi: 10.1128/AAC.01621-19.*
19. *Varon AG, Nouér SA, Barreiros G, Trope BM, Akiti T, Nucci M. Antimold Prophylaxis May Reduce the Risk of Invasive Fusariosis in Hematologic Patients with Superficial Skin Lesions with Positive Culture for Fusarium. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Nov 21;60(12):7290-7294. doi: 10.1128/AAC.00636-16.*
20. *Horn DL, Freifeld AG, Schuster MG, Azie NE, Franks B, Kauffman CA. Treatment and outcomes of invasive fusariosis: review of 65 cases from the PATH Alliance® registry. Mycoses [Internet]. (2014). Nov [cited 2014 Oct 17]. 57 (11): 652-8.*
21. *Al-Hatmi AMS, Bonifaz A, Ranque S, Sybren de Hoog G, Verweij PE, Meis JF. Current antifungal treatment of fusariosis. Int J Antimicrob Agents. 2018 Mar;51(3):326-332. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.06.017.*
22. *Carlesse F, Amaral AC, Gonçalves SS, Xafranski H, Lee MM, Zecchin V, et al. Outbreak of Fusarium oxysporum infections in children with cancer: an experience with 7 episodes of catheter-related fungemia. Antimicrob Resist Infect Control. 2017 Sep 7;6:93. doi: 10.1186/s13756-017-0247-3.*
23. *Al-Hatmi AMS, Bonifaz A, Ranque S, Sybren de Hoog G, Verweij PE, Meis JF. Current antifungal treatment of fusariosis. Int J Antimicrob Agents. 2018 Mar;51(3):326-332. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.06.017.*
24. *Shaw KJ, Ibrahim AS. Fosmanogepix: A Review of the First-in-Class Broad Spectrum Agent for the Treatment of Invasive Fungal Infections. J Fungi (Ba-*

sel). 2020 Oct 22;6(4):239. doi: 10.3390/jof6040239.

25. Winston DJ, Young PA, Schlamm HT, Schiller GJ. Fosmanogepix Therapy of Disseminated Fusarium Infection. Clin Infect Dis. 2023 May 23:ciad309. doi: 10.1093/cid/ciad309.

Capítulo 5 - Mucormicosis

Dr. Luis Thompson
Médico Infectólogo
Profesor Titular Unidad de Infectología,
Universidad del Desarrollo Santiago, Chile

Dr. Fernando Riera
Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina
Sanatorio Allende, Hospital Córdoba, Argentina.

Dra. Iris Nora Tiraboschi
Médica Infectóloga,
Hospital de Clínicas José de San Martín Buenos Aires, Argentina.
Clínica Alemana.

Prioridad crítica en la Clasificación de la Organización Mundial para la Salud.



Mucorales

I. Introducción

La mucormicosis es una enfermedad producida por hongos filamentosos del *orden Mucorales*. Es una enfermedad poco frecuente, de diagnóstico difícil asociada a una alta morbilidad y mortalidad. Se manifiesta principalmente en una forma rino-órbito-cerebral y pulmonar. Menos frecuentemente se presenta como forma cutánea y gastrointestinal. Afecta principalmente a pacientes diabéticos y a pacientes inmunodeprimidos con enfermedades hematológicas malignas, trasplantes de células madres hematopoyéticas y trasplante de órganos. En las últimas décadas se ha observado un aumento de la incidencia de mucormicosis y también hubo un incremento de casos durante la pandemia de COVID-19[1–3].

Históricamente, los términos mucormicosis y zigomicosis (el término para las enfermedades causadas por hongos del *Phylum zygomycota*, que incluye *orden Mucorales, Mortierellales y Entomophthorales*) se han utilizado indistintamente para referirse a estas enfermedades[4].

Los *Mucorales* se encuentran dentro del grupo de alta prioridad del listado

de patógenos prioritarios de la Organización Mundial de la Salud publicado en el año 2022[5].

II. Etiología

La mucormicosis es causada por hongos del orden *Mucorales*, habiéndose descrito 11 géneros y alrededor de 27 especies que infectan al ser humano[6].

El género más frecuentemente encontrado en estas infecciones es *Rhizopus* en un 48 % de los casos, siendo *Rhizopus arrhizus* la especie más frecuente. El género *Mucor* lo sigue en frecuencia con el 14% seguido por géneros *Lichtheimia*, *Rhizomucor*, *Cunninghamella*, *Saksenaea*, *Apophysomyces*, *Cokeromyces*, *Actinomucor* y *Syncephalastrum*[5].

III. Epidemiología

La incidencia de mucormicosis está aumentando globalmente, este aumento es muy alto en la India y en China, especialmente debido a los pacientes con diabetes mellitus no controlada. Muchos casos de mucormicosis no se diagnostican, debido a la dificultad de diagnóstico (dificultad para obtener biopsias de tejidos profundos y por la baja sensibilidad de las pruebas diagnósticas). LIFE (*The Leading International Fungal Education*) que realiza estimaciones de las principales micosis graves en el mundo, estima que la prevalencia anual de mucormicosis es alrededor de 10.000 casos por año en el mundo, sin considerar a la India. Si se incluye a la India la prevalencia aumenta en forma significativa. La incidencia de mucormicosis en la India, se estima en 14 casos por 100.000 habitantes, mientras en Chile, Brasil y Colombia se estima en 0,2 casos por 100.000 habitantes y en Argentina 0,17 casos por 100.000 habitantes[5,7].

Con relación a la pandemia de COVID-19, se observó un aumento de los casos de mucormicosis en los pacientes con enfermedad grave producida por SARS-CoV-2. Los factores de riesgo identificados en estos pacientes fueron, uso de corticoides en altas dosis y *diabetes mellitus* descompensada. En la India un estudio retrospectivo observacional realizado en 16 centros de salud, evidenció un aumento del 100% de los casos de mucormicosis, entre los años 2019 y el año 2020[8].

La mortalidad de la mucormicosis oscila entre el 20% y el 80%, y los factores de riesgo descritos son coincidentes en las diferentes series de casos[5].

Roden y cols. en una revisión de 929 casos de mucormicosis, observaron que las enfermedades subyacentes más frecuentes fueron, diabetes en el 36%, malignidades en 17%, trasplantes de órganos sólidos en 7%, tratamiento con desferoxamina en 6%, fármacos endovenosos en 5%, y trasplante de células madres hematopoyéticas en 5%. La mortalidad global observada en el estudio fue de 54%[9].

En Sudamérica, Nucci y cols. sobre 143 casos de mucormicosis reportados entre 1960 y 2018, evidenció un aumento importante de casos entre 1960 y 2010 en la región. Los factores de riesgo más frecuentes fueron diabetes mellitus 42%; trauma penetrante y quemaduras 20,0%; inmunosupresión secundaria al tratamiento de neoplasias hematológicas y trasplante de órganos sólidos. El uso de corticosteroides fue la medicación concomitante más frecuente observada en un 45,5% de los casos. La mortalidad fue del 58% en los inmunocomprometidos, 45% en diabéticos y 37,9% en los traumatismos. Además evidenció, que la mortalidad disminuyó en el tiempo de un 100% a 39,9%, debido principalmente a la mejoría en el tratamiento[10].

En los pacientes oncohematológicos y con trasplante de células hematopoyéticas, mucormicosis es la tercera micosis invasora en orden de importancia, después de la candidiasis y la aspergilosis. Un factor predisponente identificado es el uso de profilaxis o tratamiento antifúngico con voriconazol, que tiene acción frente *Aspergillus*, pero no contra Mucorales[11]. También se han descrito infecciones en pacientes con otros triazoles (posaconazol e isavuconazol) a pesar de su actividad frente a mucorales[1]. En un estudio de Austria, 13% de los pacientes trasplantados hematopoyéticos que recibían profilaxis con posacona-

zol tuvieron infecciones de brecha, el 55% de ellas se debieron a Mucorales[12].

La mucormicosis también produce brotes relacionados a desastres naturales e infecciones asociada a los cuidados de salud (IACS) (13). En Argentina entre los años 2005 y 2017 se identificaron 40 casos de mucormicosis post reparación artroscópica de ligamento cruzado anterior en pacientes inmunocompetentes en 12 jurisdicciones del país[14].

Tabla 1. Factores de Riesgo y Mortalidad de Mucormicosis en Latinoamérica sobre 143 casos reportados

Factor de Riesgo	Frecuencia %	Mortalidad %
Diabetes mellitus	42	45
Trauma penetrante	20,3	37,9
Inmunosupresión	45,5	58,8
Tumores malignos	13,3	57,9
Tumores hematológicos	11,2	50
Trasplante Alogénico Hematopoyético	2,1	100
Trasplante de Órgano Sólido	12,6	61,1
Uso de esteroides	6,3	55,6
EPOC	0,7	100
IRC	0,7	100
Otra	8,4	75
Desconocida al momento del diagnóstico	7,7	27,3

Adaptado de Nucci M, Engelhardt M, Hamed K. Mucormycosis in South America: A review of 143 reported cases. Mycoses. 2019 Sep;62(9):730-738.

Tabla 2. Relación entre el factor de Riesgo y la Presentación Clínica

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

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

IV. Fisiopatología

La mucormicosis puede adquirirse a través de diferentes vías, como las vías respiratorias, la piel lesionada, agujas o catéteres contaminados, o la ingestión de alimentos contaminados[15].

Los lugares más comunes de infección son las áreas rino-orbito-cerebral, pulmonar, cutánea y gastrointestinal. Luego de la infección inicial, la enfermedad suele progresar rápidamente, con una rápida invasión de los vasos sanguíneos que conduce a la trombosis y la necrosis tisular[3].

Las alteraciones fisiopatológicas que predisponen a la mucormicosis son la disfunción de los neutrófilos, disminución de la fagocitosis macrofágica, acidosis, hiperglucemia y elevación de hierro libre (factor de crecimiento para el hongo). En cuanto al rol del hierro en la mucormicosis, se sabe que para el crecimiento de *Rhizopus spp* requiere hierro para su crecimiento y que este tiene un rol importante en su patogenicidad. Por ejemplo en los pacientes con cetoacidosis diabética, existe evidencia de que los niveles de hierro sérico disponible son mayores debido a la liberación del metal de las proteínas de unión[16,17].

V. Formas clínicas

Dentro de las manifestaciones clínicas más importantes se incluyen:

1. Mucormicosis rino-órbito-cerebral

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

Es la forma clínica más frecuente. La infección se inicia con la inhalación de esporas que se localizan a nivel nasal y paranasal de huéspedes susceptibles. El 70% de estos pacientes tienen diagnóstico de diabetes mellitus, la mayoría con cetoacidosis. Inicialmente se presenta como una sinusitis habitual caracterizada por congestión nasal, dolor facial, hiposmia y anosmia. Puede acompañarse de fiebre (50% de los casos), rinorrea hematopurulenta y cefalea. La infección progresa rápidamente comprometiendo los senos paranasales y estructuras vecinas, paladar, órbita y cerebro. Las lesiones producidas se caracterizan por la necrosis tisular, escaras palatinas, aumento de volumen peri-

nasal, eritema y cianosis de la región facial sobre los senos comprometidos. En el examen físico se puede encontrar una escara negra, resultado de la invasión vascular de los tejidos que produce necrosis de la mucosa nasal o palatina (signo centinela presente en el 50% de los casos). El compromiso de la órbita se manifiesta por edema periorbitario, proptosis y pérdida de la visión[18].

A partir del seno etmoidal, la infección se extiende al lóbulo frontal y produce obnubilación. La invasión desde los senos esfenoidales puede producir parálisis de nervios craneanos, trombosis de los senos cavernosos y compromiso de la arteria carótida[19,20].

2. Mucormicosis pulmonar

La mucormicosis pulmonar, es rápidamente progresiva, la puerta de entrada del hongo es a través de la inhalación de esporas que llegan a los bronquiolos y alvéolos. Produce neumonía con infartos y necrosis. La infección puede comprometer estructuras vecinas, como el mediastino y el corazón, y también diseminarse por vía hematógena a otros órganos. La forma pulmonar afecta prinicipalmente a pacientes con enfermedades hematológicas malignas, que están en tratamiento con glucocorticoides, trasplantados hematopoyéticos alogénicos y trasplantes de órganos solidos[9,10]. Uno de los hallazgos más frecuente en la Tomografía Computada es el signo del halo reverso, que se observa como un área focal redondeada con densidad de "*vidrio esmerilado*", rodeada por un anillo más o menos completo de consolidación.

3. Mucormicosis gastrointestinal

El compromiso gastrointestinal, es poco frecuente, el ingreso del hongo es por vía digestiva. En una revisión de 87 casos de mucormicosis gastrointestinal, los órganos afectados fueron en un 58% el estómago, 38% colon y raramente el intestino delgado. Clínicamente se presenta con dolor abdominal y hematemesis. Las lesiones necrotizantes del intestino pueden producir perforación y peritonitis[19].

4. Mucormicosis cutánea

La mucormicosis cutánea es producida por la inoculación de esporas en la

dermis luego de traumatismos, heridas y punciones de agujas en la piel. En los hospitales la lesión inicial puede producirse en los sitios de inserción de catéteres, sitios de inyección de insulina, lesiones producidas por la tela adhesiva, incisiones quirúrgicas, etc.[27]. En general afecta solamente a la piel y tejido subcutáneo y la diseminación es poco frecuente. Clínicamente se presenta como lesión única, dolorosa, con una zona indurada que evoluciona a la necrosis[21].

5. Enfermedad diseminada

Esta forma afecta principalmente a individuos con enfermedades oncohematológicas y ocasionalmente grandes quemados. Cualquier órgano puede ser afectado. Los más frecuentes son piel, pulmón y senos paranasales[9].

6. Otras formas clínicas reportadas

Compromiso renal, compromiso aislado del sistema nervioso central, endocarditis infecciosa, miocarditis, meningitis, endoftalmitis, cistitis, peritonitis, osteomielitis, artritis, entre otras[9,22].

VI. Diagnóstico

El diagnóstico de la mucormicosis requiere una intervención urgente debido a la naturaleza rápidamente progresiva y destructiva de la infección. El retraso en el diagnóstico e inicio tardío de la terapia se asocia con mayor mortalidad. Además, la complejidad de la infección requiere el abordaje multidisciplinario tanto para el diagnóstico como para el tratamiento (otorrinolaringólogo, hematólogo, medicina interna, cirugía, imagenología, laboratorio)[9,17].

En muchos casos el diagnóstico no se realiza, debido a la dificultad para realizar los procedimientos diagnósticos (dificultad para obtener biopsias de tejidos profundos y por la baja sensibilidad de las pruebas diagnósticas[22,23]).

En la actualidad no existen biomarcadores específicos para identificar mucormicosis. Beta D glucano y galactomanano no son útiles para detectar esta infección[24].

1. Diagnóstico radiológico

La radiología es un método complementario muy importante que permite establecer la sospecha precoz, permite evidenciar la afección orgánica (pulmón, senos paranasales, hueso) y determinar la extensión. En los pacientes neutropénicos, la tomografía computarizada de alta resolución es un gran valor para el diagnóstico temprano de las lesiones pulmonares[25-27].

Un signo característico es el halo reverso o invertido, que se presenta en más del 90% de los casos en estadios tempranos, y que desaparece posteriormente alrededor de los 15 días[27]. La imagen radiológica observada, posee un área de opacidad central en vidrio esmerilado, rodeada por una zona de consolidación semilunar que abarca más de las tres cuartas partes o forma un anillo completo. La opacidad central corresponde a la inflamación de los septos alveolares y detritus celulares, y la consolidación periférica a la neumonía organizada dentro de los conductos alveolares. La radiología también tiene un rol clave en el seguimiento de los pacientes en tratamiento[28,29].

2. Diagnóstico micológico

La muestra clínica dependerá de la forma clínica:

- *Rino-órbito-facial*: moco nasal, lesión necrótica de paladar, costra necrótica de la mucosa nasal.
- *Pulmonar*: El lavado bronquioalveolar (BAL) y biopsia pulmonar.
- *Cutánea*: la escarificación de la lesión necrótica o la biopsia de piel.
- *Biopsias de otros sitios por punción dirigida por ecografía* (lesión hepática).

Se recomienda que el microbiólogo se encuentre en el mismo ámbito en el que se realiza el procedimiento, ya que el material puede ser tan escaso que podría deteriorarse en el traslado. La observación de una única gota de un material de punción puede ser lo que permita el diagnostico[24,29].

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

En la microscopía se pueden observar filamentos anfractuosos, de 5-15 µm

de ancho, con áreas dilatadas y otras colapsadas, cenocíticas, aunque puede observarse algún tabique. Si se ven filamentos ramificados, la ramificación será en un ángulo de 90° y no en 45° como la visualizada en el género *Aspergillus*. Se requiere de un observador avezado para no confundir los filamentos de un hongo del orden mucorales con fibrina, pseudomicelios o en el caso de material cerebral, con axones[29].

Si el material es una biopsia, se recomienda no macerar ya que se destruyen los elementos fúngicos. En este caso se realizan improntas y se corta el material en pequeños trozos para su siembra.

La siembra del material se realiza en medios habituales sin cicloheximida como: agar Sabouraud glucosado, agar Sabouraud miel, agar lactrimel, etc., y se incuba a 28°C y 37°C. Después de dos a tres días de incubación, se puede observar el crecimiento de un hongo que es inicialmente blanco y llena rápidamente la placa o el tubo de cultivo. La coloración con lactofenol permitirá la identificación de la pertenencia a los mucorales. El arribo al género y la especie requerirá de mayor tiempo para lo que se recomienda la derivación de la cepa a un centro micológico de referencia para su identificación final.

La identificación requerirá de la observación de filamentos cenocíticos con la presencia de esporangios que diferencia a cada especie: rizoides, columelas, esporangiolos, etc. Es importante que el diagnóstico inicial permita presumir que el aislamiento corresponde a un *Rhizopus* por la presencia de rizoides en oposición al esporóforo que lleva el esporangio, este género es el más frecuentemente reportado y puede ser resistente al posaconazol. Si se trata de un *Mucor*, no presenta rizoides, se lo reporta como sensible al posaconazol. La presencia de esporangiolos (esporos individualmente contenidos dentro de una vesícula) podría corresponder a *Cunninghamella*, resistente a la anfotericina B, o a la presencia de un esporóforo largo que finaliza con una dilatación semejante a una copa de champagne alargada y que permite la presunción de un *Apophysomyces* más vinculado a las mucormicosis por inoculación de los países tropicales como India o México. Más de 50% de los cultivos son negativos[29].

3. Anatomía patológica

El material que ingrese al estudio histológico puede ser observado con HE,

Grocott o PAS. Es importante la observación de la angio-invasión, así como recordar que, en muchas oportunidades, el patólogo solamente podrá informar de filamentos fúngicos y no siempre podrá discriminar entre un filamento cenocítico y uno tabicado[30].

4. Diagnóstico molecular

Las técnicas moleculares han permitido comprender mejor la epidemiología de la mucormicosis y mejorar el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad. La amplificación por PCR y la secuenciación se aplicaron primero para identificar mejor los aislados que crecían a partir de cultivos de biopsias o muestras de lavado broncoalveolar que se recogieron en pacientes con infección por *Mucorales*. Posteriormente, se utilizaron técnicas moleculares para identificar el hongo directamente a partir de los tejidos infectados o del lavado broncoalveolar, y ayudaron a identificar con precisión los hongos *Mucorales* en muestras de tejidos cuando los cultivos eran negativos. Sin embargo, estas herramientas requieren un muestreo invasivo (biopsia, lavado broncoalveolar), que no es factible en pacientes en mal estado en unidades de Hematología o Cuidados Intensivos. Muy recientemente, los procedimientos basados en la PCR para detectar ADN de Mucorales en muestras no invasivas, como plasma o suero, han demostrado su eficacia en el diagnóstico precoz de la mucormicosis en todos los pacientes, sea cual sea su estado clínico, y estos procedimientos se están convirtiendo en esenciales para mejorar la evolución de los pacientes[31-33]. (Tabla 3).

Tabla 3. Pruebas moleculares desarrolladas en estudios para el diagnóstico de mucormicosis.

Muestras utilizadas	***Método***
Cultivos	MALDI-TOF MS Utilizando bases de datos de referencia comerciales o *in house*.
Tejidos	PCR semianidada dirigida al ADNr 18S , tiempo de respuesta de <48 horas PCR cuantitativa en tiempo real multiplex (qPCR) dirigida a la región ITS1/ITS2 con sondas específicas para *R. oryzae, R. microsporus* y *Mucor spp*. PCR acoplada a la espectrometría de masas por ionización de electrospray (PCR/ESI-MS) para muestras de tejido con microscopía
Lavado Bronquioalveolar	PCR seguida de un análisis de fusión de alta resolución (PCR/HRMA) S 100% E 93%
Muestras de Sangre	qPCR en tiempo real. Preceden en 3 días a la radiología, 3 horas de respuesta, S 81% a 92%. qPCR dirigida a fragmentos específicos del gen 18S rDNA.
Orina	Genes de las proteínas que codifican el recubrimiento de las esporas (CotH).
Investigar de Brotes	Técnica de secuenciación del genoma completo (WGS)

Millon L, Scherer E, Rocchi S, Bellanger AP. Molecular Strategies to Diagnose Mucormycosis. J Fungi (Basel). 2019 Mar 20;5(1):24. doi: 10.3390/jof5010024. PMID: 30897709; PMCID: PMC6463105.

VI. Tratamiento

El tratamiento de la mucormicosis es multimodal que incluye tratamiento antifúngicos especifico, cirugía agresiva y terapia adyuvante[24,34–37]. (Tabla 4)

1. Antifúngicos

Anfotericina B en formulaciones Lipídicas

Anfotericina B liposomal (AMB-L) es el fármaco de elección para el tratamiento de la mucormicosis, su menor toxicidad y tolerancia permite usar mayores dosis. Está indicada cuando hay compromiso del sistema nervioso central. Anfotericina complejo lipídico es una alternativa de tratamiento en aquellos países que no tienen disponible AMB-L disponible.

La dosis sugerida es de 5 mg/kg de peso al día. Si no se dispone de formulación de anfotericina B lipídica, hasta obtenerla se deberá utilizar anfotericina deoxicolato, teniendo presente que en la actualidad las guías no recomiendan su uso por la alta toxicidad, la dosis recomendada es de hasta 1,5 mg/kg/día.

Isavuconazol (ISV)

Fue aprobado para el tratamiento de la mucormicosis en marzo de 2015[35]. La aprobación de este medicamento se basó en un ensayo no comparativo, de un solo brazo, abierto, emparejado, de casos y controles (VITAL). En el estudio se incluyeron 149 pacientes, 37 con mucormicosis probada (86%) o probable (14%). En el estudio 21 pacientes recibieron tratamiento primario con ISV, 11 pacientes recibieron terapia de rescate con ISV y 5 lo recibieron porque fueron intolerantes a otros antimicóticos. Los controles se obtuvieron del registro Fungiscope y fueron tratados con anfotericina (67% liposomal, 12% de complejo lipídico, 21% de desoxicolato). Los pacientes tratados con isavuconazol y anfotericina tuvieron una mortalidad por todas las causas ponderada en el día 42 similar al 33% y al 41%, respectivamente. Los pacientes recibieron ISV durante una mediana de 84 días en comparación con 18 días para la anfotericina, lo que sugiere una mejor tolerancia en la rama de ISV[38]. ISV tiene una excelente biodisponibilidad oral, está disponible en formulación intravenosa, que no contiene el agente solubilizante nefrotóxico ciclodextrina; el paso de vía intravenosa a oral no requiere ajuste de dosis; tiene interacciones mínimas CYP3A4, lo que reduce la necesidad de monitoreo sérico[39].

Dosis de carga: Cada vial para administración intravenosa contiene 200 mg de ISV (equivalente a 372,6 mg de sulfato de isavuconazonio y cada cápsula dura de ISV es de 100 mg (equivalente a 186,3 mg de Isavuconazonio).

La dosis de carga es de 200 mg de isavuconazol (equivalente a 372,6 mg de isavuconazonio) cada ocho horas por seis dosis (48 horas) para luego continuar con dosis de mantención de 200 mg al día (equivalente a 372,6 mg de isavunonazonio) por una vez al día.

Posaconazol

Aprobado por FDA en el año 2014, ha demostrado ser efectivo en la profilaxis de infecciones invasoras por hongos filamentosos (aspergilosis y mucormicosis)[40]. Los comprimidos de liberación prolongada son la formulación recomendada, ya que no tienen los problemas de absorción presentes en la suspensión ora. La formulación intravenosa usa como solvente a la ciclodextrina que es nefrotóxico por lo que se debe tener precaución en los pacientes con

insuficiencia renal. La monitorización terapéutica de fármacos debe considerarse en pacientes que usan fármacos inhibidores CYP450[41].

Una revisión de 96 pacientes con mucormicosis tratados con posaconazol, observó respuesta completa en 62 (64,6%) pacientes, respuesta parcial en 7 (7,3%) pacientes y la estabilización de la enfermedad en 1 (1%) paciente, la mortalidad global fue de 24%[41].

Combinación de Antifúngicos

El enfoque consiste en combinar la anfotericina liposomal (L-AMB) con otros agentes (caspofungina, posaconazol, isavuconazol y quelantes del hierro) con el objetivo de lograr sinergismo y que permitan reducir la dosis de L-AMB[42,43].

Existen pocos antifúngicos/formulaciones en fase de desarrollo (anfotericina oral, ibrexafungerp y fosmanogepix) para el tratamiento de las infecciones invasivas por mohos. Estos fármacos se encuentran en fase de estudio 2/3, y se necesitan más datos antes de utilizarlos en infecciones por Mucorales como terapia combinada[44].

Además de las combinaciones antifúngicas, algunos otros agentes terapéuticos se han incorporado con AMB-L con resultados dispares a lo largo de los años. La adquisición de hierro por parte del huésped es la clave de la patogénesis de *Mucorales*. Por lo tanto, la privación de hierro como complemento de los antifúngicos parece atractiva para lograr mejores resultados, pero aún los resultados no se han reflejado en los estudios[45].

2. Manejo quirúrgico

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

Un estudio retrospectivo que analizó 30 casos propios y 225 de la literatura observó que la mortalidad de los pacientes tratados quirúrgicamente fue 11% frente al 68% de los tratados solo medicamente (p=0,0004)[46,51].

3. Terapias adyuvantes

Revertir la inmunosupresión es otro pilar importante en el tratamiento:

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

Otras terapias que pueden tener rol en el tratamiento de la mucormicosis son:

- Los quelantes del hierro, que actuarían reduciendo el hierro disponible y consecuentemente inhibiendo el crecimiento de los hongos. Deferasirox, no ha demostrado utilidad en pacientes oncohematológicos y con cáncer, pero parecería ser de utilidad en pacientes diabéticos con cetoacidosis donde el pH bajo aumenta los niveles de hierro no unido a tejidos promoviendo el crecimiento del hongo en los tejidos[47].
- El oxígeno hiperbárico, actuaría mejorando la función de los neutrófilos, inhibiendo el crecimiento de los hongos y mejorando la cicatrización de las heridas. Se ha propuesto como complemento del tratamiento quirúrgico y antifúngico para la mucormicosis, particularmente en pacientes diabéticos con sinusitis, o en la mucormicosis cutánea, pero no hay estudios controlados que avalen su eficacia

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

Tabla 4. Estrategias para el tratamiento de la Mucormicosis

Manejo Multimodal	**Antifúngicos, Cirugía y Estabilización de las condiciones subyacentes.**
Fase de Inducción	Anfotericina Liposomal (Ambisome): 5 mg/kg (mejor tolerada y el medicamento de elección en el tratamiento de la mucormicosis). Anfotericina B complejo Lipidico es una alternativa (Albecet): 5 mg/kg Anfotericina deoxicolato (no recomendada): 1,5 mg/kg
	Isavuconazol: En Pacientes que no toleran Anfotericina B liposomal, en pacientes refractarios a terapia con anfotericina liposomal y en pacientes con evolución favorable en que puede descalar a terapia oral. Dosis de carga de 200 mg de isavuconazol (equivalente a 372,6 mg cada 8 h por 6 dosis (IV/VO); continuando con dosis de mantención IV/oral de 200 mg día de isavuconazol (equivalente a 372, mg de isavuconazonio).
Fase de Consolidación y de Profilaxis secundaria Evaluación de la respuesta clínica y radiológica al tratamiento	Dosis de carga de 200 mg de isavuconazol (equivalente a 372,6 mg cada 8 h por 6 dosis (IV/VO); continuando con dosis mantención IV/oral de 200 mg día de isavuconazol (equivalente a 372, mg de isavuconazonio). Posaconazol en tabletas, 300 mg/d. Logrando niveles en sangre >1 mcg/mL.
Fase de Rescate No hay respuesta clínica y radiológica o progresión de la enfermeda	Considerar aumentar la dosis de Anfotericina B liposomal a 10 mg/kg/día. Considerar GM-CSF (250 µg/m2/día) Considerar INF-(50 µg/m2) 3 por semana Considerar tranfusiones de Globulos Blancos. Considerar deferasirox si hay sobrecarga de hierro.

Adaptado de: Sipsas, N., Gamaletsou, M., Anastasopoulou, A., & Kontoyiannis, D. (2018). Therapy of Mucormycosis. Journal Of Fungi, 4(3), 90. doi: 10.3390/jof4030090
Tissot, F.; Agrawal, S.; Pagano, L.; Petrikkos, G.; Groll, A.H.; Skiada, A.; Lass-Florl, C.; Calandra, T.; Viscoly, C.; Herbrecht, R. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopooietic stem cell transplant patients. Haematologica 2017, 102, 433–44

Bibliografía

1. *Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and Diagnosis of Mucormycosis: An Update. J Fungi (Basel). 2020 Nov 2;6(4):265. doi: 10.3390/jof6040265.*
2. *Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. Clin Microbiol Rev. 2005 Jul;18(3):556-69. doi: 10.1128/CMR.18.3.556-569.2005.*
3. *Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: an emerging fungal infection with new options for management. Curr Infect Dis Rep. 2007 Nov;9(6):435-40. doi: 10.1007/s11908-007-0066-4.*
4. *Kwon-Chung KJ. Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoramycosis (zygomycosis) and nomenclature of the disease: molecular mycologic perspectives. Clin Infect Dis. 2012 Feb;54 Suppl 1(Suppl 1):S8-S15. doi: 10.1093/cid/cir864.*
5. *Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, Chen SC. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. Clin Microbiol Infect. 2019 Jan;25(1):26-34. doi: 10.1016/j.cmi.2018.07.011.*
6. *Dannaoui E. Antifungal resistance in mucorales. Int J Antimicrob Agents. 2017 Nov;50(5):617-621. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.08.010.*
7. *Prakash H, Chakrabarti A. Global Epidemiology of Mucormycosis. J Fungi (Basel). 2019 Mar 21;5(1):26. doi: 10.3390/jof5010026.*
8. *Patel A, Agarwal R, Rudramurthy SM, Shevkani M, Xess I, Sharma R, et al; MucoCovi Network3. Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease-Associated Mucormycosis, India. Emerg Infect Dis. 2021 Sep;27(9):2349-2359. doi: 10.3201/eid2709.210934.*
9. *Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis. 2005 Sep 1;41(5):634-53. doi: 10.1086/432579.*
10. *Nucci M, Engelhardt M, Hamed K. Mucormycosis in South America: A review of 143 reported cases. Mycoses. 2019 Sep;62(9):730-738. doi: 10.1111/myc.12958.*
11. *Pongas GN, Lewis RE, Samonis G, Kontoyiannis DP. Voriconazole-associated zygomycosis: a significant consequence of evolving antifungal prophylaxis and immunosuppression practices? Clin Microbiol Infect. 2009 Oct;15 Suppl 5:93-7. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02988.x.*
12. *Auberger J, Lass-Flörl C, Aigner M, Clausen J, Gastl G, Nachbaur D. Invasive fungal breakthrough infections, fungal colonization and emergence of resistant strains in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis with posaconazole: real-life data from a single-centre institutional retrospective observational study. J Antimicrob Chemother. 2012 Sep;67(9):2268-73. doi: 10.1093/jac/dks189.*
13. *Neblett Fanfair R, Benedict K, Bos J, Bennett SD, Lo YC, Adebanjo T, et al. Ne-*

crotizing cutaneous mucormycosis after a tornado in Joplin, Missouri, in 2011. N Engl J Med. 2012 Dec 6;367(23):2214-25. doi: 10.1056/NEJMoa1204781.

14. *Dignani MC, Santander J, Refojo N, Abrantes R, Hevia A, Clara L, et al. Osteomielitis por Mucorales (OMM) Asociada a Artroscopía de Reparación de Ligamento Cruzado Anterior: Investigación Epidemiológica y Recomendaciones para su Prevención. 2018;25(3):92-99. Disponible en: https://www.revistaartroscopia.com.ar/ediciones-anteriores/112-volumen-05-numero-1/volumen-25-numero-3/833-osteomielitis-por-mucorales-omm-asociada-a-artroscopia-de-reparacion-de-ligamento-cruzado-anterior-investigacion-epidemiologica-y-recomendaciones-para-su-prevencion*
15. *Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C. Mucormycosis--from the pathogens to the disease. Clin Microbiol Infect. 2014 Jun;20 Suppl 6:60-6. doi: 10.1111/1469-0691.12566.*
16. *WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. p48. ISBN: 978-92-4-006024-1. Disponible en: https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240060241*
17. *John TM, Jacob CN, Kontoyiannis DP. When Uncontrolled Diabetes Mellitus and Severe COVID-19 Converge: The Perfect Storm for Mucormycosis. J Fungi (Basel). 2021 Apr 15;7(4):298. doi: 10.3390/jof7040298.*
18. *McNulty JS. Rhinocerebral mucormycosis: predisposing factors. Laryngoscope. 1982 Oct;92(10 Pt 1):1140-3. PMID: 7132514.*
19. *Ismail MH, Hodkinson HJ, Setzen G, Sofianos C, Hale MJ. Gastric mucormycosis. Trop Gastroenterol. 1990 Apr-Jun;11(2):103-5. PMID: 2219440.*
20. *Riera F, Marangoni LD, Allende BL, Allende C, Minoldo E, Martinatto C, Paoletti OA, Bergallo C. Mucormicosis: revisión de casos y actualización. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 14 de diciembre de 2014; 71(4):192-8. Disponible en: https://revistas.unc.edu.ar/index.php/med/article/view/11269.*
21. *Cocanour CS, Miller-Crotchett P, Reed RL 2nd, Johnson PC, Fischer RP. Mucormycosis in trauma patients. J Trauma. 1992 Jan;32(1):12-5. doi: 10.1097/00005373-199201000-00003.*
22. *Tiraboschi I, Bravo M, Fernández N, Stecher D, Melero M, Lasala M. Mucormicosis: Una micosis emergente. Medicina (B. Aires). febrero 2012;72(1):23-7. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802012000100006*
23. *Lamoth F, Calandra T. Early diagnosis of invasive mould infections and disease. J Antimicrob Chemother. 2017 Mar 1;72(suppl_1):i19-i28. doi: 10.1093/jac/dkx030.*
24. *Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al; Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Lancet Infect Dis.*

2019 Dec;19(12):e405-e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
25. Agrawal R, Yeldandi A, Savas H, Parekh ND, Lombardi PJ, Hart EM. Pulmonary Mucormycosis: Risk Factors, Radiologic Findings, and Pathologic Correlation. Radiographics. 2020 May-Jun;40(3):656-666. doi: 10.1148/rg.2020190156.
26. Herrera DA, Dublin AB, Ormsby EL, Aminpour S, Howell LP. Imaging findings of rhinocerebral mucormycosis. Skull Base. 2009 Mar;19(2):117-25. doi: 10.1055/s-0028-1096209.
27. Prabhakar A, Prabhakar N, Garg M, Kumar A. The Integral Role of Radiology in the Diagnosis and Management of COVID-19-Associated Mucormycosis Infections. Am J Trop Med Hyg. 2022 Feb 9;106(4):1022–5. doi: 10.4269/ajtmh.21-1135.
28. Joshi AR, Muthe MM, Patankar SH, Athawale A, Achhapalia Y. CT and MRI Findings of Invasive Mucormycosis in the Setting of COVID-19: Experience From a Single Center in India. AJR Am J Roentgenol. 2021 Dec;217(6):1431-1432. doi: 10.2214/AJR.21.26205.
29. Garcia-Hermoso D. Diagnostic microbiologique des mucormycoses [Laboratory diagnosis of mucormycosis]. Med Sci (Paris). 2013 Mar;29 Spec No 1:13-8. French. doi: 10.1051/medsci/201329s104.
30. Ponnaiyan D, Anitha CM, Prakash PSG, Subramanian S, Rughwani RR, Kumar G, Nandipati SR. Mucormycosis diagnosis revisited: Current and emerging diagnostic methodologies for the invasive fungal infection (Review). Exp Ther Med. 2022 Dec 5;25(1):47. doi: 10.3892/etm.2022.11746.
31. Normand AC, Cassagne C, Gautier M, Becker P, Ranque S, Hendrickx M, Piarroux R. Decision criteria for MALDI-TOF MS-based identification of filamentous fungi using commercial and in-house reference databases. BMC Microbiol. 2017 Jan 31;17(1):25. doi: 10.1186/s12866-017-0937-2.
32. Millon L, Scherer E, Rocchi S, Bellanger AP. Molecular Strategies to Diagnose Mucormycosis. J Fungi (Basel). 2019 Mar 20;5(1):24. doi: 10.3390/jof5010024.
33. Hammond SP, Bialek R, Milner DA, Petschnigg EM, Baden LR, Marty FM. Molecular methods to improve diagnosis and identification of mucormycosis. J Clin Microbiol. 2011 Jun;49(6):2151-3. doi: 10.1128/JCM.00256-11.
34. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. Blood. 2011 Aug 4;118(5):1216-24. doi: 10.1182/blood-2011-03-316430.
35. Riley TT, Muzny CA, Swiatlo E, Legendre DP. Breaking the Mold: A Review of Mucormycosis and Current Pharmacological Treatment Options. Ann Pharmacother. 2016 Sep;50(9):747-57. doi: 10.1177/1060028016655425.
36. Sipsas NV, Gamaletsou MN, Anastasopoulou A, Kontoyiannis DP. Therapy of Mucormycosis. J Fungi (Basel). 2018 Jul 31;4(3):90. doi: 10.3390/jof4030090.
37. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikkos G, Groll AH, Skiada A, Lass-Flörl C, Calandra T, Viscoli C, Herbrecht R. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica. 2017 Mar;102(3):433-

444. doi: 10.3324/haematol.2016.152900.

38. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR 3rd, Alangaden GJ, Brown JM, Fredricks DN, Heinz WJ, Herbrecht R, Klimko N, Klyasova G, Maertens JA, Melinkeri SR, Oren I, Pappas PG, Ráčil Z, Rahav G, Santos R, Schwartz S, Vehreschild JJ, Young JH, Chetchotisakd P, Jaruratanasirikul S, Kanj SS, Engelhardt M, Kaufhold A, Ito M, Lee M, Sasse C, Maher RM, Zeiher B, Vehreschild MJGT; VITAL and FungiScope Mucormycosis Investigators. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. Lancet Infect Dis. 2016 Jul;16(7):828-837. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00071-2.

39. Natesan SK, Chandrasekar PH. Isavuconazole for the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: current evidence, safety, efficacy, and clinical recommendations. Infect Drug Resist. 2016 Dec 7;9:291-300. doi: 10.2147/IDR.S102207.

40. Cornely OA, Ullmann AJ. Numbers needed to treat with posaconazole prophylaxis to prevent invasive fungal infection and death. Clin Infect Dis. 2008 May 15;46(10):1626-7; author reply 1627-8. doi: 10.1086/587177.

41. Vehreschild JJ, Birtel A, Vehreschild MJ, Liss B, Farowski F, Kochanek M, et al. Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports. Crit Rev Microbiol. 2013 Aug;39(3):310-24. doi: 10.3109/1040841X.2012.711741.

42. Spellberg B, Ibrahim A, Roilides E, Lewis RE, Lortholary O, Petrikkos G, Kontoyiannis DP, Walsh TJ. Combination therapy for mucormycosis: why, what, and how? Clin Infect Dis. 2012 Feb;54 Suppl 1(Suppl 1):S73-8. doi: 10.1093/cid/cir885.

43. Kyvernitakis A, Torres HA, Jiang Y, Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Initial use of combination treatment does not impact survival of 106 patients with haematologic malignancies and mucormycosis: a propensity score analysis. Clin Microbiol Infect. 2016 Sep;22(9):811.e1-811.e8. doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.029.

44. Johnson MD. Antifungals in Clinical Use and the Pipeline. Infect Dis Clin North Am. 2021 Jun;35(2):341-371. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.005.

45. Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, Kontoyiannis DP, Morris MI, Perfect JR, Fredricks D, Brass EP. The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. J Antimicrob Chemother. 2012 Mar;67(3):715-22. doi: 10.1093/jac/dkr375.

46. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe JE. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. Ann Thorac Surg. 1994 Apr;57(4):1044-50. doi: 10.1016/0003-4975(94)90243-7.

47. John BV, Chamilos G, Kontoyiannis DP. Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for zygomycosis. Clin Microbiol Infect. 2005 Jul;11(7):515-7. doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01170.x.

Capítulo 7 - Histoplasmosis

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

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

Dr. Diego Hernando Cáceres Contreras
Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, USA.

Dr. Fernando Riera
Médico Infectólogo
Docente del Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Dra. Lourdes Rodríguez
Médica Infectóloga. Lima. Perú.

Dra. Jeanette Zurita
Servicio de Microbiología y Tuberculosis Hospital Vozandes. Quito, Ecuador.

Prioridad crítica en la Clasificación de la Organización Mundial para la Salud.



I. Epidemiología y ecología de histoplasmosis

Distribución geográfica

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

La histoplasmosis es una de las infecciones oportunistas más frecuentes causadas por patógenos fúngicos en personas con infección por el VIH en la Región de las Américas y es posible que sea responsable de 5% a 15% de las muertes relacionadas con el VIH/SIDA cada año en esta región[2].

***Histoplasma spp.* reservorio y mecanismo de transmisión**

El reservorio de HC es el suelo, crece mejor en suelos con alto contenido de nitrógeno, especialmente aquellos enriquecidos con guano de murciélago o aves. Los excrementos de las aves son una fuente de nutrientes para el desarrollo del hongo[3].

II. Factores de riesgo

Población receptiva y factores de riesgo

La histoplasmosis se presenta a cualquier edad, con mayor incidencia entre la tercera y cuarta década de la vida, probablemente por factores ocupacionales. Los niños son más susceptibles, tienen alta tendencia a la diseminación y, por lo tanto, de mal pronóstico. Es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación de 4:1, seguramente vinculada a lo ocupacional. Se han descrito epidemias relacionadas a exploración de cuevas, exposición a los refugios de aves, sitios de excavación, exposición a granjas o gallineros. Entre los grupos de mayor riesgo y relacionados con la ocupación, se encuentran mineros, arqueólogos, cuidadores de aves de corral, espeleólogos, entre otros[4].

Los factores de riesgo en pacientes VIH/SIDA que se asocian a mayor incidencia de la histoplasmosis son el recuento bajo de linfocitos CD4 (<200/mm^3), linfocitos CD8 (<650/mm^3), ausencia de tratamiento con antirretrovirales, ausencia de terapia sistémica antifúngica (fluconazol) y el sexo masculino[5,6].

En América Latina, se estima que la carga de histoplasmosis es equivalente en incidencia e incluso superior en muertes en comparación con la tuberculosis entre las personas que viven con el VIH[7,8].

III. Formas clínicas

La histoplasmosis se puede clasificar clínicamente de acuerdo a la localización anatómica y al escenario inmunológico[9,10].

1. Histoplasmosis aguda

Histoplasmosis pulmonar aguda: corresponde a la infección inicial. Más del

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

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

Complicaciones crónicas de la histoplasmosis aguda: estas complicaciones aparecen meses o años después de la infección inicial. Se deben a un control inadecuado de la proliferación del hongo o a fenómenos fibróticos exagerados. Son ejemplos de estas complicaciones el histoplasmoma, el granuloma mediastinal y la fibrosis mediastinal[11].

2. Histoplasmosis pulmonar crónica

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

Histoplasmosis pulmonar cavitaria: se han distinguido dos fases una temprana, con dolor torácico, tos productiva, fiebre, debilidad de inicio súbito y de varias semanas de duración; otra tardía, con mayor frecuencia de tos productiva y hemoptisis, con menos frecuencia de dolor torácico y fiebre[9].

Histoplasmosis pulmonar no cavitaria: estos pacientes presentan tos, pérdida de peso, fiebre y escalofríos. No se observan cavitaciones con tanta frecuencia y se encuentran imágenes radiográficas sin nódulos, con infiltrados y linfadenopatía. El cultivo suele ser negativo[9].

3. Histoplasmosis progresiva diseminada

Los factores de riesgo identificados en los Estados Unidos incluyen una edad mayor a 54 años e inmunosupresión (pacientes con SIDA con recuentos

de CD4 inferiores a 200 cél/mL, trasplantados y usuarios de inmunomoduladores antifactor de necrosis tumoral).

Forma aguda progresiva diseminada: esta forma se observa en niños, quizás como progresión de la infección pulmonar inicial, en pacientes con sida y pacientes con linfomas o inmunosupresión severa. El cuadro es de inicio súbito con fiebre, malestar, pérdida de peso, tos y diarrea. En el examen físico es frecuente la presencia de hepatoesplenomegalia y, en cerca de un tercio de los pacientes, de adenopatías predominantemente cervicales. En el laboratorio clínico es común el hallazgo de pancitopenia y, radiológicamente, de infiltrados intersticiales con adenomegalia hiliar y mediastínica. Sin tratamiento dentro del mes, la mortalidad es cercana al 100%. En Sudamérica es más frecuente el compromiso cutáneo con aparición de pápulas y nódulos[9].

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

Crónica progresiva diseminada: se presenta en pacientes sin inmunosupresión. Habitualmente, tiene poca sintomatología con fiebre de menor intensidad y un mayor tiempo de evolución. En cerca de la mitad de los pacientes, es posible identificar una úlcera orofaríngea profunda, no dolorosa, cuyo aspecto y localización puede confundirse con carcinoma escamoso[9].

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

IV. Diagnóstico de la histoplasmosis

El diagnóstico de histoplasmosis es clínico, epidemiológico y de laboratorio[11-13]. El laboratorio cuenta con métodos de estudios directos destinados a detectar el agente micótico o alguno de sus componentes (estudio micológico,

búsqueda de antígeno circulante y PCR) y métodos de estudio indirectos que buscan la respuesta del huésped frente a la infección fúngica (serología).

1. Examen micológico

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

Examen micológico directo:

La observación microscópica de las muestras puede detectar la presencia de elementos fúngicos suficientemente característicos como para diagnosticar la etiología de una infección fúngica. Dada la baja sensibilidad del examen microscópico, un resultado negativo no excluye nunca la infección y no es recomendable su práctica cuando el material clínico del que se dispone es escaso. Se realiza a través del examen microscópico de los especímenes clínicos, previa coloración con Giemsa o May Grünwald-Giemsa, que permiten observar las levaduras ovaladas, de 2x4 µm, con un halo claro alrededor.

Cultivos:

El aislamiento en medios de cultivo de HC a partir de muestras clínicas se considera el patrón de oro. La identificación se basa en las características macro y microscópicas del hongo en su fase filamentosa, así como en la demostración de su dimorfismo *in vitro*, la prueba de exoantígenos y la utilización de sondas de ADN[13].

Los cultivos se realizan a partir de diferentes muestras (ganglios, médula ósea, piel, sangre, lavado broncoalveolar, expectoración, biopsias, etc.) que, sembradas en medios de cultivos habituales para hongos como agar dextrosa Sabouraud simple, o con el agregado de cloranfenicol y cicloheximida, se cultivan a 28ºC, para permitir el crecimiento de la fase micelial de HC.

La siembra en medios de cultivos enriquecidos como de agar sangre o agar cerebro-corazón, a 37º C, permite confirmar la identificación del hongo al aislar la fase levaduriforme[13].

Debe tenerse presente que HC es de crecimiento lento, por ello, los cultivos deben incubarse por un mínimo de cuatro o seis semanas antes de considerarlos negativos, aunque, cuando se sospecha una histoplasmosis, la incubación puede alargarse hasta doce semanas[13].

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

La sensibilidad de los cultivos es diferente en las formas agudas y crónicas de la enfermedad. En las formas agudas varía entre el 0% y el 54% y en las crónicas es de 66%. La mayor sensibilidad de los cultivos se da en la histoplasmosis diseminada, histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica y en la forma pulmonar aguda (70%–90%)[14].

Los sistemas de lisis-centrifugación han demostrado mayor sensibilidad diagnóstica que los sistemas de hemocultivos convencionales, para el aislamiento de HC a partir de sangre[15]. También los sistemas automatizados tipo BACTEC se consideran altamente eficientes, aunque de costos elevados. Un metanálisis determinó que la sensibilidad para los cultivos en pacientes VIH/SIDA fue del 77%[16].

2. Histopatología

La observación de levaduras ovaladas pequeñas e intracelulares orienta el diagnóstico de histoplasmosis, si bien otros organismos pueden presentar una morfología similar a la de HC en los tejidos (*Leishmania spp.*, *C. glabrata*). Las coloraciones de uso habitual son hematoxilina y eosina (para la observación del proceso inflamatorio) y coloraciones con plata metenamina o ácido periódico para poner en evidencia los elementos fúngicos[16].

3. Pruebas para detección de antígeno circulante

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

En pacientes con VIH/SIDA, las pruebas de detección de antígenos de *Histoplasma spp.* son el método más exacto para diagnosticar la histoplasmosis diseminada progresiva[2,17]. Generalmente se prefiere la orina, y la prueba

puede realizarse con TB LAM, ya que la tuberculosis diseminada es una afección frecuente en el SIDA avanzado. El entrenamiento para el operador es sencillo y no muy técnico.

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

Recientemente, la casa comercial IMMY, está ofreciendo un juego de reactivos comercial, el cual utiliza un anticuerpo monoclonal para la detección de antígenos de *Histoplasma capsulatum* en orina, y el cual cuenta con sello de aprobación de la Comunidad Europea para uso en diagnóstico (CE IVD). Este juego de reactivos reportó una sensibilidad y especificidad superior al 90% para el diagnóstico de histoplasmosis diseminada progresiva en pacientes con VIH avanzado (validación multicéntrica en América Latina)[18].

La prueba EIA Platelia para detección de *Aspergillus*, tiene del 50% al 70% de reacciones cruzadas con muestras de pacientes con histoplasmosis. Esta reacción cruzada puede ser de interés en países que no cuentan con la prueba de EIA para detección de HC, teniendo en cuenta el contexto clínico y epidemiológico[18].

4. Los ensayos de PCR

Los métodos moleculares para el diagnóstico de histoplasmosis disponibles son métodos *in house*, con una precisión variable. Recientemente, se comenzaron a desarrollar técnicas utilizando diferentes variantes de la técnica de PCR[19-21]. Estos ensayos podrían ayudar con una identificación rápida a partir de las muestras biológicas infectadas o de la fase filamentosa aislada en los cultivos. Sin embargo, cabe destacar que el papel de la PCR para el diagnóstico de la histoplasmosis sigue en estudio.

5. Pruebas para detección de anticuerpos

La detección de anticuerpos circulantes tiene un papel importante en el diagnóstico de varias formas de histoplasmosis. La sensibilidad en los pacien-

tes inmunocompetentes es de 90% y en los pacientes inmunodeprimidos con VIH es del 50% al 70%[12].

La detección de anticuerpos circulantes es más útil en las formas crónicas de histoplasmosis y en la forma pulmonar aguda. La aparición de anticuerpos circulantes puede evidenciarse después de dos a seis semanas de la infección. El ensayo de inmunodifusión tiene una sensibilidad de alrededor de 80% y tiene mayor especificidad que los ensayos de fijación de complemento. Existen reportes que avalan mayor sensibilidad con ensayos de contrainmunoelectroforesis para la detección de anticuerpos precipitantes, sin embargo, esta técnica no ha sido comercializada y la inmunodifusión estándar es el único ensayo disponible en América América Latina[21]. En la meningitis crónica, la presencia de anticuerpos en LCR permite hacer el diagnóstico de meningitis por *Histoplasma*, incluso cuando el cultivo de LCR es negativo[13].

V. Fármacos disponibles y tratamiento

1. Fármacos disponibles para el tratamiento de la histoplasmosis diseminada

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

Polienos

Anfotericina B Liposomal (AMB-L) demostró alta respuesta y baja mortalidad en pacientes con histoplasmosis y SIDA, comparada con anfotericina B deoxicolato (AMBD)[22]. AMBD es la formulación menos costosa de los polienos y es una alternativa razonable a las formulaciones lipídicas en pacientes con bajo riesgo de nefrotoxicidad cuando no hay acceso a las formulaciones lipídicas[2].

Azoles

El Itraconazol oral está indicado en histoplasmosis leve a moderada, o como desescalamiento luego de la terapia inicial con anfotericina B[23,24]. El fluconazol es menos efectivo que el itraconazol, aunque hay reportes que des-

criben una eficacia de 70%. Los nuevos azoles, posaconazol, voriconazol y isavuconazol, han demostrado actividad in vitro contra HC[25]. El posaconazol parece ser más activo *in vitro*, en infección experimental y en ensayos clínicos. En este escenario estos antifúngicos constituyen una alternativa al itraconazol.

2. Tratamiento

El tratamiento de la histoplasmosis comprende al igual que en otras micosis dos fases, inducción y mantenimiento. La fase de "inducción" tiene por objetivo atacar y erradicar rápidamente al hongo y la fase de "mantenimiento" consolidar la respuesta y evitar la reactivación de la infección[2,23].

Histoplasmosis aguda

En general, las primoinfecciones sintomáticas no requieren tratamiento antifúngico sistémico excepto que los signos y síntomas se prolonguen por más de tres semanas. En este último caso el fármaco de elección es el itraconazol en dosis de 400 mg por vía oral[23].

Tratamiento de la histoplasmosis pulmonar aguda

En los casos moderados severos y severos de histoplasmosis pulmonar aguda, se puede indicar anfotericina B en formulaciones lipídicas en dosis de 3 a 5 mg/kg/día vía intravenosa por dos semanas, seguida de itraconazol 200 mg, tres veces por día, por tres días y, después, 200 mg dos veces por día por un total de doce semanas (A-III). Si el paciente presenta complicaciones respiratorias con dificultad respiratoria e hipoxemia puede asociarse a la terapéutica antifúngica metilprednisona 0,5-1 mg/kg/día vía endovenosa[23].

La duración óptima del tratamiento no se conoce, pero se presume que, aproximadamente, un curso de doce semanas es suficiente, basado en que dentro del mes la respuesta inmunológica puede establecerse. Es recomendable además que se mantenga el tratamiento hasta la resolución de los infiltrados pulmonares[23].

En las formas leves, el tratamiento habitualmente no es necesario, pero si el paciente tiene síntomas y signos persistentes por más de un mes, se recomienda el uso de itraconazol, con dosis de carga de 600 mg/día durante tres días, continuando luego con 200 a 400 mg/día durante seis a doce semanas[23].

Histoplasmosis pulmonar crónica

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

Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA

El tratamiento de inicio incluye una formulación lipídica de anfotericina B. En el caso de la formulación liposomal, se emplean dosis de 3 mg/kg/día por vía endovenosa (A-I) o, también, complejos lipídicos en dosis de 5 mg/kg/día (A- III). Después de las dos primeras semanas, puede continuar con itraconazol 600 mg/día durante tres días y 400 mg/día durante doce meses (A-II). La administración en las primeras dos semanas de anfotericina deoxicolato puede indicarse en dosis de 0,7-1 mg/kg/día[2,23].

En términos de tratamiento antifúngico, el uso de AMB-L está respaldado por ensayos clínicos y directrices internacionales como primera elección para DH, siendo superior a AMBD tanto en eficacia como en toxicidad[26].

Recientemente, basándose en los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, la Organización Mundial de la Salud ha aprobado un régimen único de dosis altas de AMB-L para el tratamiento de la meningitis criptocócica[27]. Utilizando este modelo, se realizó en Brasil un ensayo fase II prospectivo aleatorizado, multicéntrico y abierto de 1 o 2 dosis de tratamiento de inducción con AMB-L frente a control para la histoplasmosis diseminada en el SIDA, seguido de tratamiento oral con itraconazol. Se aleatorizaron 118 sujetos a: (i) dosis única de 10 mg/kg de AMB-L; (ii) 10 mg/kg de AMB-L en D1, y 5 mg/kg de AMB-L en D3; (iii) 3 mg/kg de AMB-L al día durante 2 semanas (control). Los resultados obtenidos fueron toxicidad similar en las 3 ramas del estudio y la respuesta clínica en el día 14 fue del 84% para la dosis única de AMB-L, del 69% para la dosis doble de AMB-L y del 74% para el brazo de control (p= 0,69). La supervivencia global en el día 14 fue del 89,0% (34/38) para la dosis única de AMB-L, del 78,0% (29/37) para la dosis doble de AMB-L y del 92,1% (35/38) para el brazo de control (p= 0,82). Los autores concluyen que el tratamiento de inducción de un día con 10 mg/kg de AMB-L en la histoplasmosis relacionada

Tabla 1: Resumen de: Directrices de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)/Organización Mundial de la Salud (OMS) para el diagnóstico y manejo de la histoplasmosis diseminada entre personas que viven con el VIH[2].

Diagnóstico de Histoplasmosis En pacientes VIH/SIDA, el diagnóstico de la histoplasmosis se debería realizar mediante la detección de los antígenos circulantes de *Histoplasma*.
Tratamiento de Histoplasmosis Inducción: Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día por 2 semanas, es el tratamiento preferido en las formas severas y moderadas. Se puede considerar como alternativa: Anfotericina B deoxicolato 0,7 a 1 mg/kg si no está disponible AMBL. Mantenimiento: Itraconazol 200 mg, 3 veces al día por 3 días y luego 200 mg, 2 veces al día es recomendada para el tratamiento de la enfermedad leve a moderada. Menos de 12 meses de tratamiento puede considerarse cuando el pacientes está clínicamente estable, recibe tratamiento antiretroviral y suprime la carga viral y mejora el estado inmunológico.
Inicio del Tratamiento Antirretroviral El tratamiento antirretroviral debe ser iniciado lo antes posible en pacientes con Histoplasmosis diseminada en que no está probada o es probable el compromiso del Sistema Nervioso Central.
Tratamiento de la coinfección con Tuberculosis Los pacientes coinfectados deben recibir el tratamiento para tuberculosis según las recomendaciones de OMS.

Adaptado de: Perez F, Caceres DH, Ford N, Ravasi G, Gomez BL, Pasqualotto AC, Hine P, Adenis AA, Nacher M, Chiller T, Baddley J, For The Guideline Development Group For Diagnosing And Managing Disseminated Histoplasmosis Among People Living With Hiv. Summary of Guidelines for Managing Histoplasmosis among People Living with HIV. J Fungi (Basel). 2021 Feb 12;7(2):134. doi: 10.3390/jof7020134.

con el SIDA fue seguro. Aunque la respuesta clínica puede no ser inferior a la terapia estándar con AMB-L, se necesita un ensayo clínico de fase III confirmatorio. Una dosis única de inducción reduciría notablemente los costes de adquisición del fármaco (>4 veces) y acortaría y simplificará notablemente el tratamiento, clave para un mayor acceso[27].

Para las formas leves a moderadas, especialmente en aquellos pacientes con menor compromiso del estado general, sin insuficiencia respiratoria grave y que toleren medicación vía oral, puede iniciarse tratamiento con itraconazol en dosis de 600 mg/día vía oral durante tres días, para continuar con 400 mg vía oral durante un año[2,23].

Se recomienda en pacientes con menos de 150 CD4/mm^3 y que hayan completado un tratamiento de un año, la administración de profilaxis secundaria con itraconazol 200 mg/día[24]. La profilaxis secundaria puede suspenderse cuando el nivel de CD4 supere y se sostenga por encima de 150 células[26,28].

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

No existen estudios clínicos aleatorizados en este tipo de pacientes. El tratamiento recomendado es AMB-L a dosis de 3 a 5 mg/ kg/día durante dos semanas, seguido de itraconazol 200 mg cada ocho horas por dos días continuando con 200 mg cada doce horas[29].

La duración del tratamiento con itraconazol depende de la reversibilidad del tratamiento inmunosupresor, aunque, en general, se considera que debe mantenerse por al menos doce meses. A pesar del costo elevado de la anfotericina liposomal, los pacientes con alto riesgo de fallo renal, por ejemplo, trasplantados renales, insuficiencia renal crónica, etc., no deberían recibir anfotericina b coloidal[23].

Histoplasmosis del sistema nervioso central

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

El uso de nuevos compuestos azólicos, como voriconazol, que concentran muy bien en SNC podría ser una alternativa, pero existen solo reportes aislados de uso como para realizar una recomendación formal[23].

Tratamiento de la histoplasmosis en poblaciones especiales

Tratamiento de la histoplasmosis en población pediátrica

El tratamiento de la histoplasmosis pulmonar aguda es similar al de los adultos. El uso de anfotericina B deoxicolato (AMBD) a razón de 1 mg/kg/día es usualmente bien tolerado y se prefiere a las formulaciones lipídicas. El itraco-

nazol se administra en dosis de 5 mg/kg, dividido en dos dosis, no excediendo los 400 mg/día. Generalmente, se prefiere utilizar la formulación en solución[23].

Tratamiento de la histoplasmosis en el embarazo

La AMB es el fármaco de elección en pacientes embarazadas, especialmente las formulaciones lipídicas, dado que los azólicos son potencialmentete teratogénicos[23].

Complicaciones inflamatorias de la histoplasmosis pulmonar

En la pericarditis se recomienda la administración de antiinflamatorios no esteroideos en casos moderados. Los corticoides (prednisona 0,5-1 mg/kg/día) (B-III) durante una a dos semanas están indicados cuando hay descompensación hemodinámica.

Las artritis, artralgias y el eritema nodoso pueden tratarse con antiinflamatorios no esteroideos y, sólo en casos graves, puede utilizarse prednisona a dosis de 5-10 mg/kg/día durante dos semanas (B-III). El uso de itraconazol sólo se recomienda cuando se ha iniciado con corticoesteroides (B-III)[5,23].

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

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

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

Abordaje clínico de los nódulos pulmonares secundarios a histoplasmosis

Los nódulos pulmonares y los histoplasmomas no requieren tratamiento anti fúngico en general. Suelen calcificarse y no dan síntomas. Suelen ser detectados accidentalmente a través de una radiografía directa de tórax[7].

Tabla 2: Clasificación de Goodwin para la Histoplasmosis

Huésped sin factor de Riesgo	Huésped con Factor de Riesgo
Exposición Leve: • Generalmente asintomática. **Exposición Alta** • Histoplasmosis pulmonar aguda, con síntomas clínico.s	**Infección oportunista en:** • Paciente con defecto inmune (VIH, trasplante) Histoplasmosis diseminada Aguda. • Paciente con defecto inmune estructural. Histoplasmosis Pulmonar Crónica. **Además, pueden ocurrir secuelas por:** • Excesiva respuesta fibrótica • Hipersensibilidad

Adaptado de: Godwin RA Des Prez R. Histoplasmosis. Am Rev Respir Dis. 1978; 117: 929–956.

Bibliografía

1. *Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: an emerging fungal infection with new 1. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. Med Mycol. 2011 Nov;49(8):785-98. doi: 10.3109/13693786.2011.577821.*
2. *Directrices para el diagnóstico y el manejo de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el vih [internet] (no date) National Center for Biotechnology Information. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36475571/ (Accessed: 05 August 2023).*
3. *Moquet O, Blanchet D, Simon S, Veron V, Michel M, Aznar C. Histoplasma capsulatum in Cayenne, French Guiana. Mycopathologia. 2012 Oct;174(4):331-4. doi: 10.1007/s11046-012-9550-y.*
4. *Panizo MM, Dolande M, Reviákina V, Maldonado B. Histoplasmosis pulmonar asociada con visita a cuevas: Descripción de un brote epidémico y revisión de la literatura. Rev. Soc. Ven. Microbiol. Ene 2001; 21(1):30-35. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562001000100005&lng=es.*
5. *Nacher M, Adenis A, Adriouch L, Dufour J, Papot E, Hanf M, Vantilcke V, Calvez M, Aznar C, Carme B, Couppié P. What is AIDS in the Amazon and the Guianas? Establishing the burden of disseminated histoplasmosis. Am J Trop Med Hyg. 2011 Feb;84(2):239-40. doi: 10.4269/ajtmh.2011.10-0251.*
6. *Cáceres DH, Gómez BL, Restrepo Á, Tobón ÁM. Histoplasmosis y sida: factores de riesgo clínicos y de laboratorio asociados al pronóstico de la enfermedad. Infectio. dic 2012; 16:44-50. doi: 10.1016/S0123-9392(12)70026-7*
7. *Adenis AA, Valdes A, Cropet C, McCotter OZ, Derado G, Couppie P, et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. Lancet Infect Dis. 2018 Oct;18(10):1150-1159. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30354-2.*
8. *Pasqualotto AC, Queiroz-Telles F, Chebabo A, Leitao TMJS, Falci DR, Xavier MO, et al. The "Histoplasmosis Porto Alegre manifesto"-Addressing disseminated histoplasmosis in AIDS. PLoS Negl Trop Dis. 2023 Jan 5;17(1):e0010960. doi: 10.1371/journal.pntd.0010960. Erratum in: PLoS Negl Trop Dis. 2023 Jan 31;17(1):e0011106.*
9. *Wheat LJ, Conces D, Allen SD, Blue-Hnidy D, Loyd J. Pulmonary histoplasmosis syndromes: recognition, diagnosis, and management. Semin Respir Crit Care Med. 2004 Apr;25(2):129-44. doi: 10.1055/s-2004-824898.*
10. *Goodwin RA Jr, Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Des Prez RM. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathologic correlations. Medicine (Baltimore). 1980 Jan;59(1):1-33. PMID: 7356773.*
11. *Joseph Wheat L. Current diagnosis of histoplasmosis. Trends Microbiol. 2003 Oct;11(10):488-94. doi: 10.1016/j.tim.2003.08.007.*
12. *Wheat LJ. Laboratory diagnosis of histoplasmosis: update 2000. Semin Respir*

Infect. 2001 Jun;16(2):131-40. doi: 10.1053/srin.2001.24243.

13. *Azar MM, Hage CA. Laboratory Diagnostics for Histoplasmosis. J Clin Microbiol. 2017 Jun;55(6):1612-1620. doi: 10.1128/JCM.02430-16.*
14. *Bianchi M, Robles AM, Vitale R, Helou S, Arechavala A, Negroni R. The usefulness of blood culture in diagnosing HIV-related systemic mycoses: evaluation of a manual lysis centrifugation method. Med Mycol. 2000 Feb;38(1):77-80. doi: 10.1080/mmy.38.1.77.80.*
15. *Mess T, Daar ES. Utility of fungal blood cultures for patients with AIDS. Clin Infect Dis. 1997 Dec;25(6):1350-3. doi: 10.1086/516140.*
16. *Caceres DH, Knuth M, Derado G, Lindsley MD. Diagnosis of Progressive Disseminated Histoplasmosis in Advanced HIV: A Meta-Analysis of Assay Analytical Performance. J Fungi (Basel). 2019 Aug 18;5(3):76. doi: 10.3390/jof5030076.*
17. *Caceres DH, Knuth M, Derado G, Lindsley MD. Diagnosis of Progressive Disseminated Histoplasmosis in Advanced HIV: A Meta-Analysis of Assay Analytical Performance. J Fungi (Basel). 2019 Aug 18;5(3):76. doi: 10.3390/jof5030076..*
18. *Rivière S, Denis B, Bougnoux ME, Lanternier F, Lecuit M, Lortholary O. Serum Aspergillus galactomannan for the management of disseminated histoplasmosis in AIDS. Am J Trop Med Hyg. 2012 Aug;87(2):303-5. doi: 10.4269/ajtmh.2012.12-0119.*
19. *Buitrago MJ, Berenguer J, Mellado E, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Detection of imported histoplasmosis in serum of HIV-infected patients using a real-time PCR-based assay. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006 Oct;25(10):665-8. doi: 10.1007/s10096-006-0207-y.*
20. *Simon S, Veron V, Boukhari R, Blanchet D, Aznar C. Detection of Histoplasma capsulatum DNA in human samples by real-time polymerase chain reaction. Diagn Microbiol Infect Dis. 2010 Mar;66(3):268-73. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.10.010.*
21. *Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, Baddour LM, Assi M, McKinsey DS, Hammoud K, Alapat D, Babady NE, Parker M, Fuller D, Noor A, Davis TE, Rodgers M, Connolly PA, El Haddad B, Wheat LJ. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. Clin Infect Dis. 2011 Sep;53(5):448-54. doi: 10.1093/cid/cir435. Erratum in: Clin Infect Dis. 2012 Feb 1;54(3):454. PMID: 21810734.*
22. *Perfect JR. Treatment of non-Aspergillus moulds in immunocompromised patients, with amphotericin B lipid complex. Clin Infect Dis. 2005 May 1;40 Suppl 6:S401-8. doi: 10.1086/429331.*
23. *Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, Kauffman CA; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2007 Oct 1;45(7):807-25. doi: 10.1086/521259.*
24. *Wheat J, Hafner R, Korzun AH, Limjoco MT, Spencer P, Larsen RA, Hecht FM,*

Powderly W. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trial Group. Am J Med. 1995 Apr;98(4):336-42. doi: 10.1016/s0002-9343(99)80311-8.

25. *Connolly P, Wheat LJ, Schnizlein-Bick C, Durkin M, Kohler S, Smedema M, Goldberg J, Brizendine E, Loebenberg D. Comparison of a new triazole, posaconazole, with itraconazole and amphotericin B for treatment of histoplasmosis following pulmonary challenge in immunocompromised mice. Antimicrob Agents Chemother. 2000 Oct;44(10):2604-8. doi: 10.1128/AAC.44.10.2604-2608.2000.*
26. *Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM, et al; U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. Ann Intern Med. 2002 Jul 16;137(2):105-9. doi: 10.7326/0003-4819-137-2-200207160-00008.*
27. *Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, Kagimu E, Kasibante J, Mpoza E, et al; Ambition Study Group. Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis. N Engl J Med. 2022 Mar 24;386(12):1109-1120. doi: 10.1056/NEJMoa2111904.*
28. *Hecht FM, Wheat J, Korzun AH, Hafner R, Skahan KJ, Larsen R, et al. Itraconazole maintenance treatment for histoplasmosis in AIDS: a prospective, multicenter trial. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1997 Oct 1;16(2):100-7. doi: 10.1097/00042560-199710010-00005.*
29. *Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, Skiest DJ, Koletar SL, Hafner R, et al; AIDS Clinical Trials Group A5038 Study Group. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2004 May 15;38(10):1485-9. doi: 10.1086/420749.*

Capítulo 8 - Criptococosis

Dr. Jose Vidal
Médico infectólogo del Instituto de Infectología Emilio Ribas.
Hospital de Clínicas de la Universidad de San Pablo. Brasil.

Prioridad crítica en la Clasificación de la Organización Mundial para la Salud.



Cryptococcus spp.

I. Etiología y epidemiología

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

A pesar que la clasificación en complejos de especies ha sido recientemente recomendada, existen otras utilizadas en la literatura. *C. neoformans*, variedad grubii (serotipo A, tipo molecular VN I, VN II), causa aproximadamente 95% de los casos de infección humana y tiene distribución mundial. *C. neoformans*, variedad *neoformans* (serotipo D, tipo molecular VN IV) y *C. neoformans* híbrido (serotipo AD, tipo molecular VN III) son primariamente observados en algunos países europeos. *C. neoformans* se encuentra en altas concentraciones en excremento de palomas, nidos de aves y guano, donde pueden permanecer viables por más de dos años. Producen enfermedad principalmente en pacientes inmunocomprometidos. Históricamente, *C. gatti* (serotipos B y C, tipos moleculares VG I, VG II, VG III, VG IV) ha sido localizado en diversas especies de eucaliptos de áreas tropicales y subtropicales. *C. gattii* produce enfermedad principalmente en individuos inmunocompetentes[2].

El criptococo es una levadura protegida por una cápsula polisacárida. La patogénesis de la criptococosis causada por *C. neoformans* está determinada principalmente por tres factores: el estado inmunológico del huésped, virulencia de la cepa y el tamaño del inoculo. La infección se produce por la inhalación de

levaduras presentes en el ambiente que han perdido la cápsula y, que, por su pequeño tamaño (<3 nm), alcanzan fácilmente los alvéolos pulmonares.

La infección puede seguir tres caminos:

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

Este tercer escenario es el más frecuente en pacientes con VIH/SIDA y en trasplantados de órganos sólidos (TOS) y cuando se presenta alguna otra condición de inmunosupresión. En estos pacientes las levaduras quiescentes se replican localmente y se pueden diseminar a otros órganos. Dado que es un microorganismo neurotropo, el compromiso de meninges es lo más frecuente. Dentro de ese contexto, la meningitis es la manifestación más frecuente y grave de la criptococosis en pacientes con VIH[2,3]. A fines del siglo XX, la incidencia de la criptococosis aumentó drásticamente, como consecuencia del incremento de individuos inmunocomprometidos producido por la epidemia de VIH/SIDA y los tratamientos inmunosupresores.

Se estima que la meningitis criptocócica produce 223100 casos anualmente y produjo 181100 muertes en las personas que viven con el VIH en 2014, lo que representó el 15% de todas las personas que mueren por muertes relacionadas con el VIH a nivel mundial. La enfermedad criptocócica es infrecuente entre los niños con VIH. América Latina es la tercer región del mundo en número de casos de meningitis criptocócica con 5300 casos anuales y 2400 óbitos por esa enfermedad[4].

A partir de la disponibilidad progresiva en la región del Tratamiento Antiretroviral (TARV), se produjo una reducción importante del número de casos de meningitis criptocócica en pacientes con VIH[5]. Sin embargo, la meningitis criptocócica es la principal causa de meningitis oportunista, con una letalidad regional inaceptablemente elevada (~55%), que afecta principalmente a poblaciones más vulnerables. La mayoría de pacientes con VIH y criptococosis tienen recuentos de células CD4 <100 células/ mm^3.[6]

En los pacientes con Trasplante de Organo Sólido (TOS), es la tercer Infección Fungica Invasiva (IFI) con el 8% de los casos (TOS)[7]. ocupando el tercer lugar en frecuencia en estos pacientes. En pacientes trasplantados renales ocupa el segundo lugar en frecuencia seguido por la Aspergilosis. La aparición de la criptococosis en los pacientes con TOS es tardía, entre 13 y 48 meses, siendo más temprana en Trasplante pulmonar y hepático que en los renales[8].

II. Factores de riesgo

Además de la infección por VIH y TOS, otras condiciones de riesgo para adquisición de criptococosis son: linfomas; leucemias linfocíticas y otros desórdenes linfoproliferativos; linfopenias idiopáticas de células T CD4+; sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea; corticoterapia; diabetes; enfermedad pulmonar crónica; diálisis peritoneal; falla renal; enfermedad crónica del hígado; síndromes de híper IgM e híper IgE; y uso de anticuerpos monoclonales (por ejemplo, infliximab, intercept, adalimumab, alemtuzumab). Estos factores de riesgo pueden coexistir y potenciarse en algunos casos. Por ejemplo, pacientes sometidos a TOS que precisan de diálisis peritoneal, presentan uremia, infección viral crónica y usan alemtuzumab o antitimócito[9].

III. Formas clínicas

Las criptococosis pueden agruparse en las siguientes tres formas clínicas, que pueden superponerse en pacientes con inmunosupresión grave:

1. *Meningoencefalitis*: es la presentación clínica más frecuente y grave, respondiendo por 80%-90% de los casos, con presentación subaguda[10]. Clínicamente presenta; cefalea, fiebre, náuseas, vómitos y/o alteración del estado de conciencia. Este último es un signo de mal pronóstico y lo ideal es poder hacer el diagnóstico de la enfermedad antes de su aparición[5]. Es importante tener la sospecha temprana en pacientes inmunocomprometidos que consulten por cefalea con o sin fiebre, para permitir el diagnóstico temprano y mejorar el pronóstico.

2. *Infección pulmonar aguda, subaguda o crónica*: esta forma clínica debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las neumonías de pacientes infectados por VIH ya que puede explicar aproximadamente el 10% de las neumonías.
3. *Forma sistémica grave* (anemia, linfoadenopatías, pérdida de peso y hepatoesplenomegalia)[10]. En cuanto al compromiso sistémico, un 50% al 70% de pacientes con VIH y criptococosis tienen fungemia; 30% tiene alteraciones oftalmológicas (papiledema, diplopía o pérdida visual secundaria a hipertensión intracraneana).

La afección de la piel, se encuentra hasta en un 6% de los pacientes con VIH con meningitis y evidencia compromiso sistémico. Las lesiones son generalmente múltiples, pleomórficas (pápulas, pústulas, vesículas, nódulos o úlceras) y se debe hacer el diagnostico diferencial con histoplasmosis y molusco contagioso cuando son pápulas umbilicadas[3].

En los pacientes con VIH/SIDA y meningitis por *Criptococo spp*., la mortalidad se asocia con: carga fúngica elevada (microscopía cuantitativa, cultivos cuantitativos o títulos de pruebas antigénicas elevados); velocidad en la disminución de la carga fúngica; alteración del estado de conciencia; ausencia de pleocitosis en el LCR; compromiso parenquimatoso evidenciado por imágenes; hipertensión intracraneana persistente e infección diseminada[5,10-13].

En los pacientes con TOS, las formas de presentación clínica se distribuyen de la siguiente manera: neurológico (42% al 75%), pulmonar (38% al 63%) y fungemia (21% al 37%). La fiebre está presente entre el 40% y 75% de los casos y el compromiso dermatológico entre el 8% y 26% de los casos, principalmente como celulitis, pudiendo confundirse con infección bacteriana[14-16]. Puede haber variaciones en la presentación clínica según el tipo de inmunosupresor utilizado. Por ejemplo, los pacientes que utilizan tacrolimus tienen mayor compromiso dermatológico y osteoarticular y menor compromiso neurológico. Algunos autores describen un porcentaje significativamente mayor de enfermedad pulmonar aislada y de enfermedad tardía en pacientes que utilizan regímenes inmunosupresores basados en inhibidores de calcineurina (tacrolimus o ciclosporina A), además de una mortalidad menor a los 90 días, comparada con la de pacientes que no utilizan estos medicamentos[14].

IV. Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de meningitis criptocócica se realiza mediante cultivo (Sensibilidad ~90% en pacientes con VIH y ~77-83% en pacientes con TOS); identificación directa de levaduras de *C. neoformans* en el líquido cefalorraquídeo (LCR); tinción con tinta china (sensibilidad ~80% en pacientes con VIH y ~60% pacientes con TOS). Los hemocultivos son positivos en el 50% al 70% de los casos, por lo que siempre deben ser realizados[2,5,17]. Además, el microorganismo puede ser recuperado de diversas muestras clínicas y puede también ser visualizado en la histopatología.

El hallazgo aislado de *C. neoformans* en secreción bronquial debe siempre ser considerado como infección, ya que la presentación clínica y radiológica puede ser similar a la de las neumonías de otras etiologías (tuberculosis, neumocistosis y neumonías bacterianas[1,17]. Si se sospecha de compromiso pulmonar, se recomienda realizar lavado broncoalveolar, (LBA) y biopsia pulmonar siempre que sea posible.

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

La detección del antígeno criptocócico (CrAg) en el LCR, el suero o el plasma del paciente se realiza mediante ensayos sensibles que incluyen el enzimoinmunoanálisis (EIA) (>90% sensible), el ensayo de aglutinación en látex (LA) (>90% sensibilidad) y el ensayo de flujo lateral (LFA) (>95% sensilidad)[18]. Las pruebas CrAg son accesibles (especialmente la LFA), permiten el diagnóstico precoz en pacientes asintomáticos y son considerablemente más rápidas. Las pruebas de diagnóstico CrAg LA y EIA requieren una amplia infraestructura de laboratorio con servicios fiables (electricidad, refrigeración, etc.), más formación para realizar las pruebas y una cadena de suministro económica establecida[19].

En pacientes VIH, la presencia de títulos elevados de las técnicas de detección de antígenos (látex > 1:1024; LFA > 1:160) tiene valor pronóstico. Sin embargo, la titulación no ha mostrado beneficio como parámetro de seguimiento terapéutico. Además, estas pruebas permiten el diagnóstico hacer rápidamente el diagnóstico diferencial con meningitis tuberculosa, donde los

perfiles físico químicos del LCR, pueden ser similares[19,20].

Las imágenes, son muy importantes en pacientes VIH y TOS con sospecha de meningitis oportunista. Se recomienda, realizar Tomografía Computadada (TC) o resonancia magnética (RM), antes de la punción lumbar. Debido a que las manifestaciones clínicas son inespecíficas y pacientes con lesiones expansivas cerebrales pueden ser inadvertidamente puncionados, con riesgo de herniación cerebral. La RM presenta mayor sensibilidad que la TC para identificar hidrocefalia hipertensiva o alteraciones parenquimatosas (dilatación de los espacios peri vasculares de Virchow-Robin y pseudoquistes mucinosos). Los criptococomas son infrecuentes en pacientes inmunosuprimidos[11].

Tabla 1. Recomendaciones Diagnóstico de la Meningitis Criptococócica OMS (21)

Para adultos, adolescentes y niños que viven con el VIH con sospecha de un primer episodio de meningitis criptocócica, se recomienda   ***La punción lumbar inmediata con medición de la presión de apertura del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la prueba rápida del antígeno criptocócico como enfoque diagnóstico preferido.***   ***Recomendación fuerte; evidencia de certeza moderada para adultos y adolescentes y evidencia de certeza baja para niños.***
Según el contexto, se recomiendan los siguientes enfoques diagnósticos   Entornos con fácil acceso a la punción lumbar y sin contraindicación para la misma   1. Si se dispone de acceso a una prueba de antígenos criptocócicos (prueba de flujo lateral o prueba de aglutinación en látex) y de resultados rápidos (menos de 24 horas): la punción lumbar con prueba rápida de antígenos criptocócicos en LCR es el método diagnóstico preferido.   ***Recomendación fuerte; evidencia de certeza moderada para adultos y adolescentes y evidencia de certeza baja para niños.***   2. Si no se dispone de acceso a un ensayo de antígenos criptocócicos y/o no se dispone de resultados rápidos, la punción lumbar con examen del LCR con prueba de tinta china es el enfoque diagnóstico preferido.   ***Recomendación fuerte; evidencia de certeza moderada para adultos y adolescentes y evidencia de certeza baja para niños.***

sigue///

///Continua

Entornos sin acceso inmediato a la punción lumbar o cuando la punción lumbar está clínicamente contraindicada

1. ***Si se dispone tanto de acceso a una prueba de antígenos criptocócicos como de resultados rápidos (menos de 24 horas), las pruebas rápidas de antígenos criptocócicos en suero, plasma o sangre total son los métodos diagnósticos preferidos.***
   Recomendación fuerte: evidencia de certeza moderada para adultos y adolescentes y evidencia de certeza baja para niños.
2. ***Si no se dispone de una prueba de antígenos criptocócicos y/o no se garantiza un acceso rápido a los resultados, es apropiado remitir al paciente rápidamente para una investigación y tratamiento adicionales.***

Recomendación firme; evidencia de certeza moderada para adultos y adolescentes y evidencia de certeza baja para niños.

Nota: también deben tenerse en cuenta otras enfermedades que pueden presentar síntomas y signos similares a la meningitis criptocócica (como la meningitis vírica, bacteriana o tuberculosa).

Contraindicaciones Punción Lumbar

- Las contraindicaciones incluyen coagulopatía significativa o sospecha de lesión ocupante de espacio basada en signos focales del sistema nervioso (excluida la parálisis del VI par craneal) o convulsiones recurrentes y, cuando sea posible, confirmada por tomografía computarizada.
- Otras contraindicaciones son una deformidad importante de la columna vertebral y la negativa del paciente tras haber solicitado su consentimiento informado.
- ***La elevación de la presión intracraneal no contraindica la punción lumbar en caso de (presunta) meningitis criptocócica.***

Adaptado de Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

V. Tratamiento

1. Tratamiento farmacológico

La combinación de Anfotericina B (AMB) y flucitosina ha demostrado ser la medida más eficaz para eliminar la infección, y mostró un mayor beneficio en términos de supervivencia que el tratamiento con AMB sola. Sin embargo, debido a su costo, la flucitosina no suele estar disponible en entornos con pocos recursos donde la carga de la enfermedad es significativa. Se han estudiado combinaciones de anfotericina B y fluconazol, y se han obtenido mejores resultados que con la anfotericina B sola[22-26].

En el año 2022, se realizó en África oriental y meridional el estudio AmBi-

some Therapy Induction Optimization (AMBITION-cm), este estudio, demostró que una dosis única elevada (10 mg/kg) de anfotericina B liposomal, administrada con una base oral de fluconazol y flucitosina, no era inferior al régimen recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 7 días de desoxicolato de anfotericina B más flucitosina para el tratamiento de la meningitis criptocócica asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y se ha incorporado a las directrices de tratamiento de la OMS[27]. Este régimen tendría la misma actividad fungicida que los tratamientos de 14 días actualmente recomendados, con mejor tolerancia, mayor practicidad y beneficios económicos[28].

A. Tratamiento de Pacientes infectados por VIH

El tratamiento depende de la forma clínica y gravedad de la enfermedad (Tabla 2). El tratamiento se divide en tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento[27,29].

El costo elevado es la principal dificultad para el uso de preparados lipídicos en Latinoamérica. Cuando están disponibles, deben ser preferidos, particularmente en pacientes con fallo renal o de elevado riesgo de fallo renal[23,33]. Estudios clínicos han demostrado que la anfotericina liposomal (AMBL) tiene eficacia micológica superior o similar , eficacia clínica similar con menos eventos adversos (infusionales y nefrotoxicidad), comparada con AMBD[26-28].

En la práctica diaria, se utiliza el monitoreo cualitativo de los cultivos de LCR, para evaluar la respuesta terapéutica y para la toma de decisión de finalizar la fase de inducción. Aunque estudios recientes no encontraron aumento de la mortalidad en los pacientes que persistían con cultivos positivos[30]. Desde el punto de vista laboratorial, los cultivos cuantitativos son el método ideal para evaluar la respuesta terapéutica pues identifican la carga fúngica y la velocidad del clearance fúngico, esta metodología no está disponible en todos los centros de América Latina[12,31]. Alternativamente, existe una forma simple y útil para estimar la carga fúngica, que es el recuento sistemático de levaduras en LCR, donde la presencia de >10 levaduras/ml a la segunda semana de tratamiento se correlaciona en un 98% con positividad de los cultivos; y la presencia de <10 levaduras/ml, con un 36% de positividad en los cultivos[13].

El final de la fase de inducción debe considerar principalmente, la remisión de los signos y síntomas neurológicos y el control de la hipertensión intracraneana.

Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento antifúngico de la meningitis criptocócica en pacientes con infección por VIH (OMS 2022)

Terapia de inducción

Anfotericina B liposomal dosis única alta (10 mg/kg) con 14 días de flucitosina (100 mg/kg al día divididos en cuatro dosis al día) y fluconazol (1200 mg/día para adultos; 12 mg/kg al día para niños y adolescentes hasta un máximo de 800 mg al día)

Recomendación fuerte; evidencia de certeza moderada para adultos y evidencia de certeza baja para niños.

Regímenes de inducción alternativos

1. Si no se dispone de anfotericina liposomal:
Un ciclo de siete días de Anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg al día) y flucitosina (100 mg/kg al día, divididos en cuatro dosis al día) seguido de siete días de fluconazol (1200 mg al día para adultos y 12 mg/kg al día para niños y adolescentes hasta un máximo de 800 mg al día).
Recomendación fuerte; evidencia de certeza moderada para adultos y evidencia de certeza baja para niños y adolescentes.

2. Si no se dispone de una formulación de anfotericina:
14 días de fluconazol (1200 mg al día, 12 mg/kg al día para niños y adolescentes) y flucitosina (100 mg/kg al día, divididos en cuatro dosis al día).
Recomendación fuerte; evidencia de certeza moderada
Nota: fluconazol y flucitosina es la única pauta oral combinada recomendada y se ha asociado a una menor mortalidad en comparación con anfotericina B desoxicolato y fluconazol (3).

3. Si no se dispone de flucitosina:
14 días de anfotericina B liposomal (3-4 mg/kg al día) y fluconazol (1200 mg al día, (12 mg/kg al día para niños y adolescentes hasta un máximo de 800 mg al día).
Recomendación fuerte; evidencia de certeza moderada

4. Si no se dispone de anfotericina B liposomal y flucitosina:
14 días de desoxicolato de anfotericina B (1 mg/kg al día) y fluconazol (1200 mg al día, 12 mg/kg al día para niños y adolescentes hasta un máximo de 800 mg al día).
Recomendación fuerte; evidencia de certeza moderada
Nota: los regímenes que contienen flucitosina son superiores, y deben tomarse medidas para garantizar el acceso a este fármaco.

Consolidación

Se recomienda fluconazol (800 mg al día para adultos, 6-12 mg/kg al día para niños y adolescentes hasta un máximo de 800 mg al día) para la fase de consolidación (durante ocho semanas tras la fase de inducción).
Recomendación fuerte; evidencia de baja certeza

Mantenimiento

Se recomienda fluconazol (200 mg al día para adultos, 6 mg/kg al día para adolescentes y niños) para la fase de mantenimiento hasta la reconstitución inmunitaria (CD4 >200 células/mm3) y la supresión de la carga viral con TAR. Recomendación fuerte; evidencia de alta certeza

Adaptado de Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

En los pacientes con infección VIH y criptococomas, la fase de inducción debe mantener el esquema combinado durante, por lo menos, seis semanas, en función de los parámetros clínicos, micológicos y radiológicos[29]. Si existen otras alteraciones neuroradiológicas atribuidas a la criptococosis, por ejemplo, la presencia de pseudoquistes mucinosos, se sugiere seguir la misma conducta.

En cuanto a la dosis de fluconazol en la fase de consolidación, es fungistático a 400 mg/día y fungicida a 800 mg/día[24,25]. Si a las dos semanas del tratamiento en la fase de inducción, el estatus del cultivo es desconocido, se recomienda continuar con 800 mg/día hasta conocer el resultado o completar el tiempo mínimo de consolidación. Cuando el cultivo se torne negativo, se puede disminuir la dosis de fluconazol a 400 mg/día. La dosis de consolidación del fluconazol debe ser de 800 mg/día, en el caso de haber utilizado AMB-D más fluconazol en la inducción.

La fase de mantenimiento de los pacientes infectados por el VIH con control adecuado de la criptococosis (neurológica o no) debe continuar hasta que el paciente cumpla criterios de estabilidad clínica, uso regular de la TARV, recuento de CD4 igual o mayor a 100 células/mm^3 y carga viral indetectable, por lo menos, en los últimos tres meses[32]. El tratamiento de mantenimiento puede ser reintroducido si el recuento de CD4 cae por debajo de 100 células/mm^3.

B. Pacientes con Trasplante de Órgano Sólido

Los principios del tratamiento en este grupo de pacientes, son los mimos que el los paciente con SIDA, existen algunas diferencias basadas en escasos estudios realizados en el tratamiento de este grupo de pacientes (Tablas 3 y 4). El objetivo del tratamiento en estos pacientes es la erradicación de la infección, preservar la función del injerto, evitando interacciones y toxicidad farmacológica. No esta recomendado el uso de AMB deoxicolato elevada toxicidad.

En el tratamiento de la meningitis criptocócica y enfermedad diseminada, se recomienda AMBL o AMBCL asociado a Fluocitosina, si esta última no está disponible se debe prolongar la fase de inducción (Tabla 3). El uso de formulaciones lipidicas se asociado con disminución de la mortalidad en un estudio que incluyó 75 pacientes trasplantados[33]. El riesgo de nefrotoxicidad es mayor en los pacientes trasplantados renales y por lo tanto es fuertemente recomendado el uso de AMBL.

Los criterios para pasar de la fase de inducción a la de consolidación son:

mejora clínica (resolución de la fiebre y cefalea); control de la hipertensión intracraneana; estabilización de los parámetros bioquímicos en LCR; y cultivo negativo en el examen del día 14. Si hubo alteraciones radiológicas iniciales, debe observarse mejora de los hallazgos radiológicos.

La tasas de recaídas de la infección en los pacientes con TOS, se estiman entre el 1% y el 19% cuando no se utiliza tratamiento de mantenimiento y, aparecen entre los 3 y 5 meses. Por lo tanto, se recomienda tratamiento de mantenimiento para disminuir las recidivas[29].

La fase de mantenimiento puede extenderse, dependiendo del grado de inmunosupresión y de la evolución clínica del paciente. Las principales variables para prolongar esta fase más de seis meses son las siguientes: cultivo positivo del LCR después de dos semanas de tratamiento; demora mayor de dos semanas para obtener control clínico; compromiso pulmonar exuberante; utilización de esquemas intensivos de inmunosupresión; ausencia de reducción de los títulos del antígeno criptocócico en el LCR después de seis meses de tratamiento; y presencia de lesiones focales cerebrales atribuidas a la criptococosis (tabla 3).

Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento antifúngico de la meningitis criptocócica, fungemia y formas diseminadas en pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos

Tratamiento de inducción
Esquemas de elección (por lo menos 2 semanas):
• AMBL 3-4 mg/kg/día + fluocitosina 100 mg/kg/día.
• AMBCL 5 mg/kg/día + fluocitosina 100 mg/kg/día.
Esquemas alternativos
• AMBL 3-4 mg/kg/día (B-III) (por lo menos 4 semanas).
• AMBCL 5 mg/kg/día (B-III) (por lo menos 4 semanas).
• AMBD 0,7-1,0 mg/kg/día + fluocitosina 100 mg/kg/día (B-III) (por lo menos 2 semanas).
• AMBD 0,7-1,0 mg/kg/día ± fluconazol 800 mg/día (B-III) (por lo menos 4 semanas).
Tratamiento de consolidación
• Fluconazol 400-800 mg/día (B-III) (8 semanas).
Tratamiento de mantenimiento
• Fluconazol 200-400 mg/día (B-III) (6 a 12 meses).

AMBL: anfoterina B liposomal; AMBCL: anfotericina B complejo lipídico; AMBD: anfotericina B deoxicolato. Dosis para función renal normal. Corregir la dosis dependiendo de la depuración de creatinina. Anfotericina no necesita de corrección de dosis. Evitar AMBD si la creatinina es mayor que 2 mg/dl.

Otros triazólicos, como voriconazol, posaconazol e itraconazol, no han demostrado mayores beneficios que fluconazol.

Se recomienda el monitoreo de los niveles de los medicamentos inmunosupresores cuando se utilizan concomitantemente con triazólicos[9]. La mayoría de especialistas reduce la intensidad de la inmunosupresión, sin embargo, no existe consenso para definir cuál es la mejor estrategia. En consecuencia, el manejo debe ser individualizado y discutido multidisciplinarmente con el nefrólogo o trasplantador. La reducción debe ser gradual para evitar el síndrome de reconstitución inmunológica (SRI) y el rechazo agudo del injerto. Se recomienda la suspensión del inmunosupresor en los primeros días de tratamiento, manteniendo el corticoide de mantenimiento, en los pacientes con daño grave del sistema nervioso central (pacientes con disminución del nivel de conciencia o presentando hipertensión intracraneana), infección diseminada o compromiso pulmonar con insuficiencia respiratoria.

En los pacientes con alteraciones neurológicas menos graves o con criptococosis pulmonar leve a moderada, se recomienda la reducción de la inmunosupresión, mediante la suspensión de un inmunosupresor o reducción de las dosis de todas las medicaciones del esquema. Se recomienda evitar modificaciones en el inhibidor de la calcineurina por ser un factor protector del Sindrome de Respuesta Inmunológica (SIRI)[34]. En las formas más leves, por ejemplo, celulitis o neumonía, el esquema puede ser mantenido.

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

Formas leves a moderadas
• Fluconazol 400 mg/día durante 6-12 meses (B-III)
Formas graves
• Tratamiento igual al de la meningitis criptocócica (B-III)

VI. Consideraciones Especiales

A. Toxicidad causada por anfotericina B deoxicolato

Pacientes VIH en programación y uso de AMBD, deben recibir un paquete mínimo de medidas para la prevención, monitoreo y manejo de la toxicidad causada por ese medicamento, principalmente hipokalemia y nefrotoxicidad[21]. Las recomendaciones incluyen prehidratación con 1 litro de suero salino normal y suplementación electrolítica "previa" con una ampolla de KCL de 20 mmol en 2-4 horas y una o dos tabletas de KCL de 8 mEq, dos veces al día. También se recomienda la suplementación con dos tabletas de sulfato de magnesio de 250 mg, dos veces al día. Una tableta adicional de KCL, dos veces al día, puede ser añadida durante la segunda semana de tratamiento. Esta suplementación es particularmente importante cuando existen limitaciones de laboratorio en el manejo de pacientes con VIH. Sin embargo, lo recomendable siempre será un estricto control laboratorial. Estas recomendaciones deben ser cautelosamente consideradas y evaluadas individualmente en pacientes sometidos a TOS.

B. Control de la hipertensión intracraneana

La medición inicial de la presión intracraneal y el tratamiento de la presión intracraneal elevada son una parte esencial del tratamiento de la meningitis criptocócica para prevenir la muerte y las complicaciones graves del sistema nervioso. La elevación de la presión intracraneal es una complicación frecuente y potencialmente mortal, que se da hasta en el 80% de las personas con meningitis criptocócica asociada al VIH. Se han reconocido las limitaciones del uso de síntomas o signos clínicos para identificar a las personas con sospecha de presión intracraneal elevada que requieren repetir la punción lumbar terapéutica[23].

La reducción de la presión elevada del LCR se asocia a una mejoría clínica y a un beneficio para la supervivencia, independientemente de la presión de apertura inicial[35]. Los adultos, adolescentes y niños que viven con el VIH con sospecha de meningitis criptocócica deben someterse a una punción lumbar diagnóstica inicial y a una repetición temprana de la punción lumbar con medición de la presión de apertura del LCR para evaluar independientemente de la presencia de síntomas o signos de presión intracraneal elevada; los médicos

podrían considerar realizar más de una punción lumbar repetida incluso en ausencia de síntomas de presión intracraneal elevada (como una tercera punción lumbar al tercer día). En las personas con una presión intracraneal inicial igual o superior a 25 cm H_2O o que presenten o reaparezcan posteriormente síntomas o signos de presión intracraneal elevada, debe repetirse la punción lumbar terapéutica[36,37].

Las recomendaciones son las siguientes:

1. Medir siempre la presión de abertura. Si la presión es >25 cm H_2O, extraer aproximadamente 20 ml de LCR.
2. Si la presión se mantiene persistentemente elevada (>25 cm H_2O) y el paciente continúa sintomático, repetir punciones diarias hasta que la presión de abertura y la sintomatología se estabilicen por más de dos días consecutivos.
3. Cuando la presión se normaliza, repetir las punciones para evaluar la respuesta micológica, particularmente en el día 14 de tratamiento.
4. Cuando persiste la hipertensión intracraneana, incluso después de repetidas punciones, considerar procedimiento neuroquirúrgico (drenaje lumbar externo). La inserción de una derivación definitiva (por ejemplo, lumboperitoneal) se debe considerar si las medidas anteriores fracasan, pero también puede ser el primer procedimiento a ser realizado. Preferimos las derivaciones ventriculares cuando se observa hidrocefalia, inusual en pacientes inmunosuprimidos. Diversos estudios han demostrado que el uso de manitol, ace- tazolamida y corticoides no mejoran el pronóstico de pacientes con meningitis criptocócica e infección por VIH (figura 1).

La extrapolación para otras poblaciones de pacientes, como aquellos sometidos a TOS, debe ser realizada con cautela.

C. Momento de la introducción de la TARV

El momento óptimo de inicio del TARV tras una meningitis criptocócica se determinó mediante una revisión sistemática que identificó cuatro ensayos controlados aleatorizados[62]. En general, el inicio precoz del TARV aumentó la mortalidad en comparación con el retraso del inicio del TARV (riesgo relativo

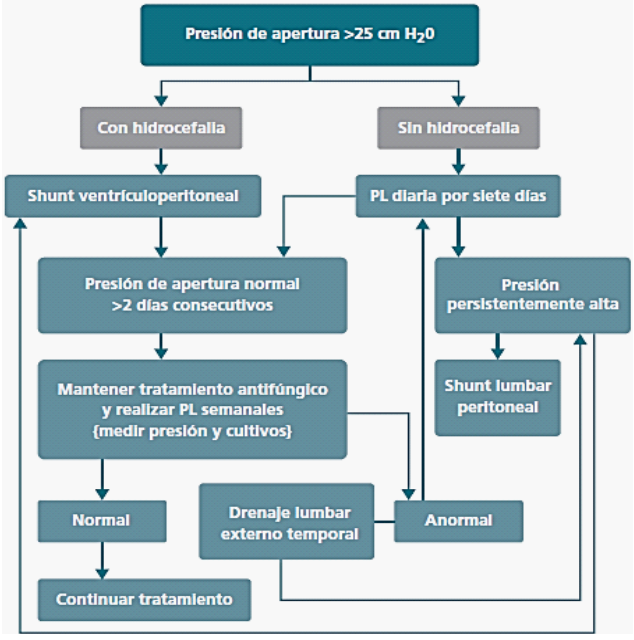


Figura 1. Algoritmo de manejo de la hipertensión intracraneana en pacientes con meningitis criptococócica e infección por VIH. PL: punción lumbar.

agrupado de mortalidad a los 6-12 meses (IC del 95%: 1,02-1,97). Por lo tanto, no se recomienda iniciar inmediatamente el TARV entre las personas con meningitis criptocócica debido al riesgo potencialmente elevado de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria intracraneal potencialmente mortal.

La OMS recomienda encarecidamente aplazar el inicio del TARV cuatro semanas después de un régimen de inducción basado en anfotericina B o 4-6 semanas después de un régimen de inducción con fluconazol y flucitosina (basándose en una tasa más lenta y un tiempo más prolongado para lograr la eliminación de los hongos del LCR con fluconazol frente a anfotericina B)[21]. Esta recomendación es válida para todos los grupos de edad y se aplica a las personas con experiencia en TARV que desarrollan meningitis criptocócica tras el fracaso del tratamiento TARV, que pueden necesitar cambiar a un TARV de segunda línea, y a las personas que se reinician tras una interrupción.

No existen pruebas prospectivas que respalden las decisiones sobre cuándo iniciar el TARV entre las personas asintomáticas con antigenemia criptocócica tras el inicio de un tratamiento antifúngico preventivo. Las directrices de la *Southern African HIV Clinicians' Society* recomiendan iniciar de inmediato la terapia antirretroviral en las personas que no han recibido ningún tratamiento y que han dado positivo al antígeno criptocócico en sangre en el cribado y han recibido una punción lumbar que excluye la meningitis criptocócica. Las personas asintomáticas positivas al antígeno criptocócico que declinen el consentimiento para la punción lumbar o para las que la punción lumbar esté contraindicada deben iniciar el TARV tras al menos dos semanas de tratamiento antifúngico[36,38,39].

D. Síndrome de reconstitución inmunológica (SRI)

a. Pacientes infectados por VIH

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria criptocócica paradójico se asocia con una elevada mortalidad[13]. En los estudios de cohortes publicados, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del síndrome suele ser de 3 a 12 semanas tras el inicio de la terapia antirretroviral[40]. El aumento de la presión intracraneal es una característica común del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria criptocócica y contribuye de forma importante a elevar la mortalidad[32,41]. Puede ser necesario repetir varias veces la punción lumbar. La optimización del tratamiento antifúngico y la reinducción con un régimen basado en anfotericina B es importante si se considera que un tratamiento antifúngico subóptimo contribuye al desarrollo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria.

Se aconsejan los siguientes pasos para el manejo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune criptocócico.

1. Continuar con el TARV.
2. Controlar rápidamente la presión intracraneal elevada.
3. Optimizar la terapia antifúngica y considerar reiniciar la terapia de inducción.
4. Aunque no se recomienda su uso sistemático en el tratamiento de la meningitis criptocócica, puede considerarse el uso de corticoterapia

oral de corta duración[6] si, a pesar de las medidas anteriores, se produce un deterioro continuado y/o aparecen complicaciones potencialmente mortales (como lesiones intracraneales ocupantes de espacio con efecto de masa o enfermedad extracraneal que afecta a estructuras vitales). Esto no está respaldado por pruebas directas y se basa en la opinión de expertos[32,42,43].

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

El SIRI en pacientes sometidos a TOS se define como el deterioro clínico paradojal, atribuido a la recuperación de la respuesta inmune después de la disminución de la inmunosupresión e inicio de la terapia antifúngica. Algunas veces, las manifestaciones clínicas son inusuales, como miositis, celulitis y adenomegalias. Se estima que entre el 5% y el 15% de los pacientes sometidos a TOS presentarán SRI entre 2 a 12 semanas del inicio del antifúngico y disminución de la inmunosupresión[10,38]. En pacientes trasplantados renales, el SRI puede contribuir a la pérdida del injerto. El diagnóstico de SIRI se realiza por exclusión y es difícil diferenciarlo de la recidiva de la enfermedad. Habitualmente, los cultivos son negativos, la reacción del LCR es más exuberante y se observa disminución de los títulos del antígeno criptocócico, datos relevantes para la sospecha diagnóstico del SRI. Los factores de riesgo para SRI en el TOS son: meningitis criptocócica, descontinuación del inhibidor de calcineurina y enfermedad diseminada. En contrapartida, la presencia exclusiva de enfermedad pulmonar es un factor protector[34].

VII. Prevención

A. Pacientes infectados por VIH

i. Evitar la inmunodepresión grave

La mejor estrategia preventiva para evitar enfermedades oportunistas, incluyendo meningitis criptocócica, consiste en el diagnóstico temprano y tratamiento eficaz de la infección por el VIH[5].

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

En el 2010, la OMS recomendó realizar el cribado para infección criptocócica en el suero de pacientes infectados con VIH, vírgenes de TARV, y con recuentos de linfocitos CD4 <100 células/mm^3. Esta estrategia se recomendaba en contextos epidemiológicos en los cuales la prevalencia de antigenemia criptocócica era >3%. Estudios epidemiológicos realizados en Latinoamérica, en pacientes ambulatoriales u hospitalizados, confirman la importancia de esta infección en la región[44,45]. Como consecuencia de diversos estudios publicados la OMS actualizó sus recomendaciones en el 2022 (tabla 5).

Tabla 5. Prevención y Screening de Criptococosis en pacientes VIH OMS 2022[24]

Principio general ***El cribado * del antígeno criptocócico en plasma, suero o sangre total es el enfoque óptimo para orientar los recursos en un enfoque de salud pública y es el enfoque preferido para identificar la infección cuando se trata a personas de 10 años o más que presentan enfermedad por VIH avanzada.***
Recomendaciones Antes de iniciar o reiniciar la terapia antirretroviral (TAR) en adultos y adolescentes que viven con el VIH y tienen un recuento de células CD4 <100 células/mm^3, se recomienda el cribado del antígeno criptocócico seguido de una terapia antifúngica preventiva entre las personas con antígeno criptocócico positivo para evitar el desarrollo de la enfermedad criptocócica invasiva. ***Recomendación fuerte; evidencia de certeza moderada*** Puede considerarse a un umbral de recuento de células CD4 superior, <200 células/mm^3. ***Recomendación condicional; evidencia de certeza moderada***
Todas las personas que viven con el VIH con un cribado de antígeno criptocócico positivo deben ser evaluadas cuidadosamente para detectar signos y síntomas de meningitis y someterse a una punción lumbar, si es posible, con examen del LCR y tinta china o ensayo de antígeno criptocócico en LCR para excluir la meningitis. ***La tinta china tiene una sensibilidad baja y un resultado negativo en la tinta china debe confirmarse mediante una prueba de antígenos criptocócicos en LCR o un cultivo de LCR.*** ***Cuando no se disponga de la prueba de detección de antígenos criptocócicos, debe administrarse profilaxis primaria con fluconazol a los adultos y adolescentes que viven con el VIH y tienen un recuento de células CD4 <100 células/mm3.*** ***Recomendación fuerte; evidencia de certeza moderada***

iii. Profilaxis para meningitis criptocócica

No se recomienda de rutina la profilaxis antifúngica para meningitis criptocócica en pacientes VIH positivos con recuentos de linfocitos CD4 <100 células/mm^3.[11] Sin embargo, cuando el cribado antigénico no es posible, la profilaxis primaria debería ser ofrecida en pacientes VIH positivos con recuentos de linfocitos CD4 <100 células/mm^3 y sugerida en aquellos con <200 células/mm^3.[21,29]

B. Pacientes trasplantados de órganos sólidos

Existen dos potenciales medidas preventivas para la criptococosis en pacientes con TOS. Primero, evitar las exposiciones ambientales de riesgo elevado para adquirir el hongo (por ejemplo, evitar exposición a heces de pájaros, crianza de pájaros). Segundo, realizar el rastreo de la infección utilizando técnicas antigénicas previas al trasplante, con la subsiguiente terapia presuntiva (pre-emptive) con fluconazol, en aquellos pacientes asintomáticos. Sin embargo, esta estrategia es controvertida y no está validada. Medidas en estudio de beneficio potencial son la utilización de anticuerpos monoclonales específicos y la inmunización pasiva con anticuerpos anti-cápsula de *C. neoformans*.

Un tema importante es el trasplante en pacientes que presentaron pérdida del injerto después de la criptococosis. En el trasplante renal, en el cual se puede realizar tratamiento dialítico, se recomienda un año de antifúngico y es necesaria la ausencia de signos y síntomas de la enfermedad, así como cultivos negativos, para indicar un nuevo procedimiento. En los otros tipos de trasplantes, se recomienda retrasplante solamente después de la terapia de inducción de la criptococosis, presencia de cultivos negativos y estabilización o disminución de los títulos antigénicos[9].

VII. Conclusiones

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

Bibliografía

1. Kwon-Chung KJ, Bennett JE, Wickes BL, Meyer W, Cuomo CA, Wollenburg KR, et al. The Case for Adopting the "Species Complex" Nomenclature for the Etiologic Agents of Cryptococcosis. mSphere. 2017 Jan 11;2(1):e00357-16. doi: 10.1128/mSphere.00357-16.
2. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am. 2016 Mar;30(1):179-206. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.006.
3. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am. 2002 Dec;16(4):837-74, v-vi. doi: 10.1016/s0891-5520(02)00036-3.
4. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, Denning DW, Loyse A, Boulware DR. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. Lancet Infect Dis. 2017 Aug;17(8):873-881. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30243-8.
5. Vidal JE, Penalva de Oliveira AC, Dauar RF, Boulware DR. Strategies to reduce mortality and morbidity due to AIDS-related cryptococcal meningitis in Latin America. Braz J Infect Dis. 2013 May-Jun;17(3):353-62. doi: 10.1016/j.bjid.2012.10.020.
6. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. Med Mycol. 2011 Nov;49(8):785-98. doi: 10.3109/13693786.2011.577821.
7. Vazquez JA, Miceli MH, Alangaden G. Invasive fungal infections in transplant recipients. Ther Adv Infect Dis. 2013 Jun;1(3):85-105. doi: 10.1177/2049936113491936.
8. George IA, Santos CAQ, Olsen MA, Powderly WG. Epidemiology of Cryptococcosis and Cryptococcal Meningitis in a Large Retrospective Cohort of Patients After Solid Organ Transplantation. Open Forum Infect Dis. 2017 Jan 12;4(1):ofx004. doi: 10.1093/ofid/ofx004.
9. Baddley JW, Forrest GN; AST Infectious Diseases Community of Practice. Cryptococcosis in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2013 Mar;13 Suppl 4:242-9. doi: 10.1111/ajt.12116.
10. Negroni R. Cryptococcosis. Clin Dermatol. 2012 Nov-Dec;30(6):599-609. doi: 10.1016/j.clindermatol.2012.01.005.
11. Charlier C, Dromer F, Lévêque C, Chartier L, Cordoliani YS, Fontanet A, et al; French Cryptococcosis Study Group. Cryptococcal neuroradiological lesions correlate with severity during cryptococcal meningoencephalitis in HIV-positive patients in the HAART era. PLoS One. 2008 Apr 16;3(4):e1950. doi: 10.1371/journal.pone.0001950.
12. Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, Namarika D, Jackson A, Nussbaum JC, et al. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated Cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes. Clin Infect Dis. 2014 Mar;58(5):736-45. doi: 10.1093/cid/cit794.
13. Vidal JE, Gerhardt J, Peixoto de Miranda EJ, Dauar RF, Oliveira Filho GS,

Penalva de Oliveira AC, Boulware DR. Role of quantitative CSF microscopy to predict culture status and outcome in HIV-associated cryptococcal meningitis in a Brazilian cohort. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012 May;73(1):68-73. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.01.014.

14. *Singh N, Lortholary O, Dromer F, Alexander BD, Gupta KL, John GT, et al; Cryptococcal Collaborative Transplant Study Group. Central nervous system cryptococcosis in solid organ transplant recipients: clinical relevance of abnormal neuroimaging findings. Transplantation. 2008 Sep 15;86(5):647-51. doi: 10.1097/TP.0b013e3181814e76.*
15. *Husain S, Wagener MM, Singh N. Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. Emerg Infect Dis. 2001 May-Jun;7(3):375-81. doi: 10.3201/eid0703.010302.*
16. *Osawa R, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Forrest GN, Lyon GM, et al. Identifying predictors of central nervous system disease in solid organ transplant recipients with cryptococcosis. Transplantation. 2010 Jan 15;89(1):69-74. doi: 10.1097/TP.0b013e3181bcda41.*
17. *Antinori S. New Insights into HIV/AIDS-Associated Cryptococcosis. ISRN AIDS. 2013 Feb 25;2013:471363. doi: 10.1155/2013/471363.*
18. *Rajasingham R, Wake RM, Beyene T, Katende A, Letang E, Boulware DR. Cryptococcal Meningitis Diagnostics and Screening in the Era of Point-of-Care Laboratory Testing. J Clin Microbiol. 2019 Jan 2;57(1):e01238-18. doi: 10.1128/JCM.01238-18.*
19. *Vidal JE, Peixoto de Miranda EJ, Gerhardt J, Croda M, Boulware DR. Is it possible to differentiate tuberculous and cryptococcal meningitis in HIV-infected patients using only clinical and basic cerebrospinal fluid characteristics? S Afr Med J. 2017 Jan 30;107(2):156-159. doi: 10.7196/SAMJ.2017.v107i2.11162.*
20. *Temfack E, Rim JJB, Spijker R, Loyse A, Chiller T, Pappas PG, et al. Cryptococcal Antigen in Serum and Cerebrospinal Fluid for Detecting Cryptococcal Meningitis in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus: Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies. Clin Infect Dis. 2021 Apr 8;72(7):1268-1278. doi: 10.1093/cid/ciaa124.*
21. *WHO. Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2022. pp64. ISBN: 978-92-4-005217-8. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240052178*
22. *Campitelli M, Zeineddine N, Samaha G, Maslak S. Combination Antifungal Therapy: A Review of Current Data. J Clin Med Res. 2017 Jun;9(6):451-456. doi: 10.14740/jocmr2992w*
23. *Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. Clin Infect Dis. 2000 Jan;30(1):47-54.*

doi: 10.1086/313603.
24. Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, Manosuthi W, Morris MI, Anekthananon T, et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis. 2009 Jun 15;48(12):1775-83. doi: 10.1086/599112.
25. Loyse A, Wilson D, Meintjes G, Jarvis JN, Bicanic T, Bishop L, et al. Comparison of the early fungicidal activity of high-dose fluconazole, voriconazole, and flucytosine as second-line drugs given in combination with amphotericin B for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis. 2012 Jan 1;54(1):121-8. doi: 10.1093/cid/cir745.
26. Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, Johnson PC, Graybill JR, Javaly K, Barker DE. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. Clin Infect Dis. 2010 Jul 15;51(2):225-32. doi: 10.1086/653606.
27. Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, Kagimu E, Kasibante J, Mpoza E, et al; Ambition Study Group. Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis. N Engl J Med. 2022 Mar 24;386(12):1109-1120. doi: 10.1056/NEJMoa2111904.
28. Harrison TS, Lawrence DS, Mwandumba HC, Boulware DR, Hosseinipour MC, Lortholary O, et al. How Applicable Is the Single-Dose AMBITION Regimen for Human Immunodeficiency Virus-Associated Cryptococcal Meningitis to High-Income Settings? Clin Infect Dis. 2023 Mar 4;76(5):944-949. doi: 10.1093/cid/ciac792.
29. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2010 Feb 1;50(3):291-322. doi: 10.1086/649858.
30. Rolfes MA, Rhein J, Schutz C, Taseera K, Nabeta HW, Huppler Hullsiek K, et al. Cerebrospinal Fluid Culture Positivity and Clinical Outcomes After Amphotericin-Based Induction Therapy for Cryptococcal Meningitis. Open Forum Infect Dis. 2015 Dec 28;2(4):ofv157. doi: 10.1093/ofid/ofv157.
31. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, Griffin GE, Larsen RA, White NJ, Harrison TS. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. Lancet. 2004 May 29;363(9423):1764-7. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16301-0.
32. Bicanic T, Meintjes G, Rebe K, Williams A, Loyse A, Wood R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Jun 1;51(2):130-4. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181a56f2e.
33. Sun HY, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Forrest GN, Lyon GM, et al. Lipid formulations of amphotericin B significantly improve outcome in solid organ

transplant recipients with central nervous system cryptococcosis. Clin Infect Dis. 2009 Dec 1;49(11):1721-8. doi: 10.1086/647948.

34. *Sun HY, Alexander BD, Huprikar S, Forrest GN, Bruno D, Lyon GM, et al. Predictors of immune reconstitution syndrome in organ transplant recipients with cryptococcosis: implications for the management of immunosuppression. Clin Infect Dis. 2015 Jan 1;60(1):36-44. doi: 10.1093/cid/ciu711. Epub 2014 Sep 9. Erratum in: Clin Infect Dis. 2016 Jun 15;62(12):1621.*
35. *Sun HY, Hung CC, Chang SC. Management of cryptococcal meningitis with extremely high intracranial pressure in HIV-infected patients. Clin Infect Dis. 2004 Jun 15;38(12):1790-2. doi: 10.1086/421272.*
36. *Meda J, Kalluvya S, Downs JA, Chofle AA, Seni J, Kidenya B, et al. Cryptococcal meningitis management in Tanzania with strict schedule of serial lumber punctures using intravenous tubing sets: an operational research study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014 Jun 1;66(2):e31-6. doi: 10.1097/QAI.0000000000000147.*
37. *Manosuthi W, Sungkanuparph S, Chottanapund S, Tansuphaswadikul S, Chimsuntorn S, Limpanadusadee P, Pappas PG. Temporary external lumbar drainage for reducing elevated intracranial pressure in HIV-infected patients with cryptococcal meningitis. Int J STD AIDS. 2008 Apr;19(4):268-71. doi: 10.1258/ijsa.2007.007286.*
38. *Boulware DR, Meya DB, Bergemann TL, Wiesner DL, Rhein J, Musubire A, Lee SJ, Kambugu A, Janoff EN, Bohjanen PR. Clinical features and serum biomarkers in HIV immune reconstitution inflammatory syndrome after cryptococcal meningitis: a prospective cohort study. PLoS Med. 2010 Dec 21;7(12):e1000384. doi: 10.1371/journal.pmed.1000384.*
39. *Govender NP, Meintjes G, Mangena P, Nel J, Potgieter S, Reddy D, et al. Southern African HIV Clinicians Society guideline for the prevention, diagnosis and management of cryptococcal disease among HIV-infected persons: 2019 update. South Afr J HIV Med. 2019 Nov 8;20(1):1030. doi: 10.4102/sajhivmed.v20i1.1030.*
40. *Shelburne SA 3rd, Darcourt J, White AC Jr, Greenberg SB, Hamill RJ, Atmar RL, Visnegarwala F. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related Cryptococcus neoformans disease in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2005 Apr 1;40(7):1049-52. doi: 10.1086/428618.*
41. *Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. AIDS Res Ther. 2007 May 8;4:9. doi: 10.1186/1742-6405-4-9.*
42. *Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M; IeDEA Southern and Central Africa. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review*

and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010 Apr;10(4):251-61. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70026-8.

43. *da Cunha Colombo ER, Mora DJ, Silva-Vergara ML. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) associated with Cryptococcus neoformans infection in AIDS patients. Mycoses. 2011 Jul;54(4):e178-82. doi: 10.1111/j.1439-0507.2010.01870.x.*
44. *Vidal JE, Toniolo C, Paulino A, Colombo A, Dos Anjos Martins M, da Silva Meira C, et al. Asymptomatic cryptococcal antigen prevalence detected by lateral flow assay in hospitalised HIV-infected patients in São Paulo, Brazil. Trop Med Int Health. 2016 Dec;21(12):1539-1544. doi: 10.1111/tmi.12790.*
45. *Kaplan JE, Vallabhaneni S, Smith RM, Chideya-Chihota S, Chehab J, Park B. Cryptococcal antigen screening and early antifungal treatment to prevent cryptococcal meningitis: a review of the literature. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015 Apr 15;68 Suppl 3:S331-9. doi: 10.1097/QAI.0000000000000484.*

Capítulo 9 - Esporotricosis

Dr. Flavio de Queiroz-Telles
Médico Infectólogo
Profesor Asociado del Departamento de Salud Pública. Universidad Federal de Paraná, Brasil.

Dra. Norma B. Fernandez
Mgter. Microbiología Molecular
Profesor de Micología Clínica
Facultad Farmacia y Bioquímica, Hospital de Clínicas "José de San Martin". Universidad de Buenos Aires, Argentina.

I. Introducción

La esporotricosis es la micosis de implantación más frecuente en el mundo. Es causada por varias especies de *Sporothrix*, un género de hongos termodimorfos que infectan a humanos y animales. *Sporothrix spp* incluye alrededor de 53 especies[1,2].

Este hongo está ampliamente distribuido en la naturaleza, suelo, agua y la materia orgánica en descomposición como, el musgo de turbera, espinas, madera y hojas secas[3]. La esporotricosis humana y animal está causada por *S. schenckii*, *S. globosa*, *S. brasiliensis* y *S. luriei*, especies que forman el "clado patógeno o clínico" y tienen importancia médica y veterinaria[4]. Las especies no patógenas conforman el "clado ambiental" y son especies sapronóticas como, *S. mexicana*, *S. pallida*, *S. humicola* y *S. chilensis*, estas pueden infectar mamíferos, son infrecuentes y tienen poca relevancia epidemiológica[4-6].

S. schenckii es la especie más extendida; se ha encontrado en América del Norte, Central y del Sur, el sur de África, Australia y Europa. *S. brasiliensis*, es una especie emergente que es transmitida a humanos y perros a través de los gatos. Las infecciones por esta especie se están expandiendo por Brasil y países vecinos de Sudamérica, (Argentina, Chile, Paraguay, Uruguay y probablemente Bolivia)[7,8]. Esta especie fúngica es única entre los hongos que producen micosis endémicas, ya que tiene la capacidad biológica de transmisión en fase levaduriforme. *S. brasiliensis* no sufre una fase de transformación dimórfica durante las infecciones de mamíferos[2,9]. *S. globosa* tiene distribución geográfica limitada, predomina en Asia, particularmente China y Japón. *S. luriei*, es la es-

pecie menos frecuente del clado patógeno y se reportaron casos aislados en Sudáfrica, India, Italia y Brasil[5].

Epidemiología

La incidencia global estimada de esporotricosis es de 40 casos nuevos por año[10]. En las últimas décadas ha sido reportada principalmente en países de América Latina y Asia. En América Latina, los países con mayor número de casos reportados son Brasil (con más de 4100 casos entre 1997 y 2011, asociados a una epidemia zoonótica), Perú (presenta un área hiperendémica con 156 casos/100.000 habitantes), Venezuela, México, Colombia y Guatemala[11]. En las áreas endémicas, la forma cutánea predomina en adultos entre 20 a 60 años, sexo masculino, relacionados con actividades agrícolas.

S. brasiliensis ha surgido rápidamente como agente de la esporotricosis transmitida por el gato doméstico (*Felis catus*). La esporotricosis transmitida por Gatos (ETG) fue reportada inicialmente en 1982 en Estados Unidos de América y en 1993 América Latina. En 1998 se produce la epidemia en la región metropolitana de Río de Janeiro (Brasil) donde afectó a miles de personas, actualmente se a expandido al resto de América del Sur. En el año 2022, la ETG se notificó en 25 de los 26 estados de Brasil, también se describió un caso de ETG cutánea causada por *S. brasiliensis* en un veterinario del Reino Unido infectado por un gato importado con esporotricosis. El incremento de casos ha hecho que la esporotricosis sea una enfermedad de denuncia oblicagoria en el estado de Paraná (Brasil)[11].

Fisiopatología

La transmisión sapronótica de la mayoría de las especies de *Sporothrix* suele producirse por inoculación cutánea traumática de varios tipos de material vegetal y del suelo y se denomina "Enfermedad de los Jardineros"[6,12]. Ocasionalmente este hongo también puede ser inhalado causando infecciones pulmonares y sistémicas, principalmente en el huésped inmunocomprometido.

En cambio, *S. brasiliensis* es transmitido exclusivamente por el gato doméstico de manera zoonotica. En el gato la enfermead produce múltiples lesiones cutáneas, con diseminación posterior y muerte del animal si no recibe

tratamiento. Se estima que la cantidad de lesiones cutáneas y mucosas es proporcional a la carga fúngica del animal y estas lesiones serian la fuente de contagio a los humanos.

En humanos, perros y gatos la transmisión de ETG suele ocurrir por la implantación de levaduras de *Sporothrix* a través de arañazos, mordeduras, por contacto directo con lesiones mucocutáneas exudativas felinas e incluso por gotitas respiratorias expulsadas por gatos enfermos durante episodios de tos y estornudos y se denomina "Enfermedad de los gatos".

Se sabe que la adhesión del hongo a las células del huésped es decisiva para el inicio de la diseminación de la enfermedad. Por otra parte, la presencia de melanina en la pared celular de las conidias de *S. schenckii* podría proteger a estas conidias de la agresión de los macrófagos del huésped, así como del daño oxidativo. Los estudios en ratas han mostrado que un aislado pigmentado logró mayor capacidad de invasión en el tejido que el aislado albino, y promovió la formación de granulomas multifocales.

Recientemente, se ha encontrado que existen diferentes grados de virulencia entre las especies *S. schenckii*, *S. brasiliensis* y *S. globosa*; y que la disminución de CD8+ T en sangre de pacientes con esporotricosis estaría asociada con la severidad de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas

Las presentaciones clínicas de la esporotricosis pueden dividirse en dos categorías principales: cutáneas y extracutáneas. Sin embargo, en los pacientes con esporotricosis zoonótica puede encontrarse un espectro más amplio y diverso de manifestaciones clínicas[12,13].

Esporotricosis cutánea

La esporotricosis linfocutánea es la forma clínica más común de esta micosis, alrededor del 50% al 70% de los casos. Las extremidades superiores e inferiores y la cara son los sitios anatómicos más afectados. Las lesiones suelen aparecer a los pocos días o semanas de la infección. Inicialmente, se desarrolla una lesión cutánea papular en el lugar de la inoculación, que puede evolucionar a un nódulo o úlcera, esta lesión es conocida como "chancro de

la esporotricosis". Posteriormente, las lesiones se extienden de forma lineal y escalonada a lo largo de los vasos linfáticos regionales hacia los ganglios linfáticos, lo que se describe como "extensión esporotricoide", estas pueden fluctuar y ulcerarse. Cuando existen múltiples inoculaciones, se puede formar una lesión similar a un micetoma, con un aumento de volumen debido a la estasis linfática. En los niños, el chancro de inoculación se localiza en cara hasta en un 40% de los casos[13].

Cutánea fija es una manifestación crónica que ocurre en el 20% al 40% de los casos, puede ser unica o multiple dependiento el número de sitios involucrados. El comienzo es similar a la forma linfocutánea y la lesión es una única lesión vegetativa o verrugosa de bordes definidos y halo eritemato-violáceo, cubierta de escamas y costras de color miel. Esta forma suele considerarse asintomática ya que no hay diseminación linfática del hongo[14].

Cutánea diseminada (también conocida como esporotricosis cutáneo-hematógena) es poco frecuente, entre el 1% y el 5%de los casos. Esta se considera una entidad única y se asocia con factores de riesgo del huésped y varios tipos de inmunosupresión (vih, alcoholismo, diabétes, esteroides, trasplantes solidos y hematológicos etc). En esta forma se pueden ver comprometido los huesos, articulaciones y otros profundos (SNC).

Esporotricosis extracutánea

Compromiso ocular

Aunque las manifestaciones que afectan al ojo y a los anexos se notifican raramente, el número de casos con compromiso ocular ha aumentado en Brasil desde el inicio del brote zoonótico de *S. brasiliensis*, donde la frecuencia es del 10% al 12% de los pacientes[15,16]. El compromiso se puede producir por la implantación conjuntival o en los anexos del ojo (arañazo, mordeduras o secresiones del gato infectantes), más que por diseminación endogena. Produce conjuntivis granulomatosa y una amplia gama de manifestaciones oftalmicas (dacriocistitis, queratitis, uveítis y retinitis granulomatosas, coroiditis, escleritis, endoftalmitis, retinocoroiditis necrotizante y síndrome oculoglandular de Parinaud)[17,18].

Compromiso osteoarticular

El compromiso ostearticular se puede producir luego de la implantacicón directa o a la diseminación hematógena. Puede producir artritis y osteomielitis. Produce lesiones dolorosas con inflamación y con manifestaciones radiologicas líticas, erosivas similares a la ostemielitis bacteriana[6,18,19].

Compromiso pulmonar

Esta afectación es poco frecuente, y posiblemente subdiagnosticada. La mayoría de los casos pulmonares son infecciones primarias, y se han notificado en personas que viven en zonas altamente endémicas. Existen dos formas de afectación pulmonar: crónica y aguda. La forma crónicas es más común, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva o alcoholismo crónico y se debe realizar el diagnóstico diferencial con tuberculosis. Los hallazgos radiológicos incluyen áreas de condensación u opacidades miliares. La forma aguda y progresiva se asocia a inmunodepresión, existen sintomas pulmonares (tos, expectoración, hemoptisis) y radiologicamente se evidencia la presencia de nodulos y adenopatias gigantes. Otra afectación pulmonar es aguda y progresiva (asociada a inmunosupresión), se presenta con un nódulo linfático en forma de anillo (enfermedad traqueo bronquial), y grandes adenopatías que causan obstrucción bronquial[20].

Compromiso neurológico

El SNC puede verse afectado por la diseminación hematogena sistémica y se asocia en general a inmunodepresión, los casos han aumentado con el brote zoonotico de la enfermedad por *S. brasiliensis*. La meningitis crónica es la manifestación clínica más frecuente y se debe hacer diagnóstico diferencias de tuberculosis. El diagnóstico tardío puede dar lugar al desarrollo de hipertensión intracraneal e hidrocefalia[21,22].

Formas clínicas inmunoreactivas

Algunos pacientes con esporotricosis cutánea pueden presentar manifestaciones clínicas inmunoalérgicas dermatológicas y/o reumatológicas, como resultado de una reacción de hipersensibilidad a antígenos circulantes. Hasta

el 13% de los pacientes con infecciones zoonóticas por *S. brasiliensis* pueden presentar estas formas clínicas con erupción cutánea, eritema nodoso o multiforme, artritis reactiva. etc.[11,23].

Infección oportunista

La infección en inmunocomprometidos se asocia a elevada carga fúngica y a formas severas de presentación. En pacientes con bajos niveles de CD4+ y altas cargas virales pueden presentar enfermedad diseminada, con tasas de mortalidad de hasta el 30%[13]. Al igual que algunas otras infecciones fúngicas, la esporotricosis refractaria puede estar asociada a la deficiencia de CARD9[24].

Diagnóstico diferencial

Los diagnósticos diferencialse deben incluir en las formas linfocutánea a infecciones cutáneas producidas por *Mycobacterium marinum*, *Leishmania braziliensis*, *Nocardia brasiliensis* o *Bartonella hensenulae* (agente de "enfermedad por arañazo de gato"). La esporotricosis fija cutánea puede simular varias enfermedades infecciosas y no infecciosas, como tuberculosis verrugosa, cromoblastomicosis, eumicetoma, actinomicetoma, dermatofitosis granulomatosa, candidiasis, leishmaniasis cutánea, papiloma y verrugas, ectima gangrenoso, trepanomatosis, botriomicosis, impétigo, micobacteriosis (*M. fortuitum* y *M. marinum*), sarcoidosis, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, pie musgoso, carcinoma de células escamosas, enfermedad de Bowen, micosis fungoide y otras. La forma cutánea diseminada se presenta con múltiples lesiones polimorfas no dolorosas (pápulas, ulceras, úlcero-necróticas, nódulos, placas,) generalizadas, deben diferenciarse de lesiones presentes en otras infecciones fúngicas cutáneas y sistémicas (dermatofitosis, paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, talaromycosis, emergomicosis), inflamatorias (vasculitis, pioderma gangrenoso, psoriasis, prurigo nodular) o de infección por *Mycobacterium spp*.[11].

Diagnóstico de laboratorio

Ante la sospecha de esporotricosis, el diagnostico de laboratorio requiere muestras clínicas adecuadas como: punción-aspiración de la lesión, raspado de costras hiperqueratosicas, biopsia, esputo y fluidos corporales[25].

Los materiales biológicos de lesiones cutáneas y tejidos del hospedero humano presentan frecuentemente una baja carga fúngica, esto asociado al pequeño tamaño de las levaduras ovoides o en forma de cigarro de *Sporothrix* (2-6 u) dificultan la visualización en el examen directo (ED) en fresco, por lo que el ED tiene baja sensibilidad[5].

El examen histopatológico usando ácido periódico de Schiff (PAS) o Gomori metenamina plata (GMS), permite observar granulomas de células epitelioides, cuerpos asteroides y levaduras de *Sporothrix spp*. Los cuerpos asteroides son células ovaladas rodeados de material eosinofílico radiado (reacción de Splendore-Hoeppli).

El cultivo en agar Saboraud dextrosa, agar extracto de malta o agar papa dextrosa permite el crecimiento de la forma micelial como colonias filamentosas hialinas que se vuelven de color marrón a negro al cabo de unos días, el tiempo promedio de crecimiento es de 5 a 15 días a 28°C. Microscópicamente esta forma micelial se observa como hifas hialinas, septadas, finas, ramificadas con conidios con disposición simpo dial característica. Para confirmar la identificación de *Sporothrix spp*. se recomienda estimular la transición morfológica a la fase de levadura incubando a 35-37°C en agar cerebro corazón o agar glucosa-cisteína con agregado de sangre. La espectrometría de masa (ES) conocida como Maldi-Tof identifica las especies del clado clínico *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. schenckii*, *S. luriei* y otras especies *S. pallida*, *S. mexicana*[26,27]. El aislamiento del hongo permite realizar el diagnóstico probado.

Las pruebas inmunológicas se consideran de gran valor diagnóstico, especialmente para las formas extracutáneas y atípicas de esporotricosis. Se basan en la detección de anticuerpos específicos de *Sporothrix spp*. en sueros de pacientes infectados mediante inmunodifusion, inmunoelectroforesis o aglutinación de látex, que tienen baja sensibilidad. En relación a la técnica de ELISA, no hay consenso en el antígeno a utilizar; y se reportó una especificidad (80% al 100%) y sensibilidad (90% al 100%). Recientemente, se desarrolló un ensayo de flujo lateral (LFA) con una precisión de 82%, la sensibilidad varía según las formas clínicas. El rendimiento es mayor en el caso de la formas extracutáneas (92% forma ocular) y menor en el caso de la firma cutánea fija (78%). Esta prueba se puede utilizar además en otras muestras clínicas como; sangre, LCR

o liquido sinovial. La correlación clínica y serológica permite el control de la respuesta al tratamiento, seguimiento y cura en individuos inmunocomprometidos[28].

Tratamiento[29-31]

Aunque la identificación molecular es crucial para identificar con precisión la especie causante de la esporotricosis, no es necesaria para iniciar el tratamiento. Datos recientes sugieren una sensibilidad menor de *S. brasiliensis*, a los antifúngicos pero estos hallazgos no se han confirmado en modelos animales ni en humanos.

El itraconazol es el tratamiento de elección para la esporotricosis, especialmente en las formas clínicas linfocutánea y cutánea fija. La tasa de respuesta clínica de los pacientes tratados con este antifungico oscila entre el 80% y el 100%. La dosis recomendada en estas formas es de 200 mg/día, de forma continuada durante un tiempo medio de 3-6 meses o durante 2-4 semanas tras la resolución clínica. Para la forma cutánea diseminada, la dosis de itraconazol puede aumentarse hasta 400 mg/día en dos tomas. Los niños se tratan con 6-10 mg/kg/día. Para una mejor absorción intestinal, las cápsulas o la solución oral deben tragarse con jugo cítrico.

El tratamiento alternativo es la terbinafina. Este derivado de la alilamina muestra buena actividad in vitro frente a *Sporothrix spp*. Debe administrarse a dosis de 250 mg dos veces al día. Los niños pueden recibir 125-250 mg/día en dos dosis.

La solución saturada de yoduro de potasio (IKSS), que fue la terapia estándar para la esporotricosis en el pasado. A pesar de su eficacia, el IKSS es menos tolerado que el itraconazol o la terbinafina, y sus principales efectos secundarios incluyen gastritis, rinitis, bronquitis, urticaria, eritema, sabor metálico e inflamación de las glándulas salivales. La dosis de IKSS en adultos es de 3-6 g/día, y en niños es de 1-2 g/día, se administra a una dosis inicial de 5 gotas, tres veces al día, y se aumenta diariamente en 5 gotas, hasta una dosis máxima de 30-40 gotas. Debido a su sabor amargo, puede administrarse con leche o jugo de frutas. La duración de la terapia en los casos más comunes de esporotricosis (linfática y fija) es de tres meses por término medio. Es aconseja-

ble continuar el tratamiento durante uno o dos meses más para evitar recaídas.

Posaconazol es eficaz para tratar esporotricosis, aunque solo se ha utilizado en un pequeño número de casos. Voriconazol e isavuconazol tienen CIM elevadas frente a *Sporothrix spp*., por lo que estos triazoles no están indicados para el tratamiento de esporotricosis.

Las formulaciones de anfotericina B pueden utilizarse para formas diseminadas y graves de esporotricosis. A diferencia de los triazoles, la anfotericina B puede utilizarse en pacientes embarazadas que requieran tratamiento sistémico; la forma deoxicolato debe utilizarse a una dosis de 0,7-1 mg/kg/día y las formulaciones lipídicas a 3-5 mg/kg/día. Una vez finalizado el tratamiento agudo, el itraconazol puede continuarse con una dosis de mantenimiento. Las mujeres embarazadas deben recibir terbinafina para las formas clínicas leves a moderadas o anfotericina B lipídica para la esporotricosis grave y diseminada.

Algunos pacientes con formas leves de esporotricosis, especialmente la forma cutánea fija, pueden tratarse con calor local o termoterapia. Este tratamiento se recomienda para casos leves de esporotricosis como terapia concomitante, especialmente en pacientes embarazadas.

Para los pacientes con formas inmunorreactivas, pueden añadirse antiinflamatorios no esteroideos al tratamiento antifúngico. Si los pacientes no responden a la terapia o presentan síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI), debe administrarse prednisona a 20 mg/día durante un periodo de tiempo limitado.

Prevención

Como ocurre con otras micosis, no existe vacuna para la esporotricosis. Al igual que con otras micosis de implantación, la mejor forma de prevenir esta enfermedad es utilizar medidas de protección para evitar traumatismos cutáneos, especialmente en zonas endémicas. El uso de calzado, guantes y ropa puede disminuir el riesgo de infección[32].

En el caso de la esporotricosis transmitida por gatos, las personas deben evitar el contacto con gatos enfermos. El control de la esporotricosis zoonótica implica el tratamiento antifúngico de los animales y las personas infectadas, y el aislamiento o la eutanasia de los animales infectados. Se ha sugerido la

castración para controlar la propagación de esta enfermedad entre los gatos en zonas hiperendémicas.

En cuanto al desarrollo de vacunas en la esporotricosis, se ha propuesto que tras la infección o inmunización activa con células enteras o pared celular de *Sporothrix spp*. se puede desarrollar una respuesta inmune específica. En modelos de ratón, se produjeron anticuerpos IgG1 e IgG2a específicos contra proteínas de la pared celular de *Sporothrix spp.* Luego de la inoculación con proteína de la pared celular de *S. schenckii* adsorbida con hidróxido de aluminio. Los anticuerpos IgG2 participan en varios mecanismos inmunitarios, como la fijación del complemento y la unión a receptores Fcg para estimular la fagocitosis y la ADCC en ratones[33].

Bibliografía

1. *Chakrabarti A, Bonifaz A, Gutierrez-Galhardo MC, Mochizuki T, Li S. Global epidemiology of sporotrichosis. Med Mycol. 2015 Jan;53(1):3-14. doi: 10.1093/mmy/myu062.*
2. *Queiroz-Telles F, Fahal AH, Falci DR, Caceres DH, Chiller T, Pasqualotto AC. Neglected endemic mycoses. Lancet Infect Dis. 2017 Nov;17(11):e367-e377. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30306-7.*
3. *Barros MB, de Almeida Paes R, Schubach AO. Sporothrix schenckii and Sporotrichosis. Clin Microbiol Rev. 2011 Oct;24(4):633-54. doi: 10.1128/CMR.00007-11.*
4. *de Meyer EM, de Beer ZW, Summerbell RC, Moharram AM, de Hoog GS, Vismer HF, Wingfield MJ. Taxonomy and phylogeny of new wood- and soil-inhabiting Sporothrix species in the Ophiostoma stenoceras-Sporothrix schenckii complex. Mycologia. 2008 Jul-Aug;100(4):647-61. doi: 10.3852/07-157r.*
5. *Rodrigues AM, Gonçalves SS, de Carvalho JA, Borba-Santos LP, Rozental S, Camargo ZP. Current Progress on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Sporotrichosis and Their Future Trends. J Fungi (Basel). 2022 Jul 26;8(8):776. doi: 10.3390/jof8080776.*
6. *Lopes-Bezerra LM, Mora-Montes HM, Zhang Y, Nino-Vega G, Rodrigues AM, de Camargo ZP, de Hoog S. Sporotrichosis between 1898 and 2017: The evolution of knowledge on a changeable disease and on emerging etiological agents. Med Mycol. 2018 Apr 1;56(suppl_1):126-143. doi: 10.1093/mmy/myx103.*
7. *SAMIC. Alerta Epidemiológica (SE50; 11/12/2019). Brote de esporotricosis de probable transmisión zoonótica en El Calafate, provincia de Santa Cruz. Afectación de la salud humana y animal (gatos domésticos). Notificador: Departamento de Epidemiología y Estadística Hospital SAMIC El Calafate; en colaboración con: Coordinación de Zoonosis Dirección Nacional de Epidemiología Laboratorio Nacional de Referencia en Micología Clínica, Departamento Micología, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". [citado 11 de agosto de 2023]. Disponible en: https://panel.aam.org.ar/img_up/18122019.0.pdf*
8. *Etchecopaz A, Toscanini MA, Gisbert A, Mas J, Scarpa M, Iovannitti CA, et al. Sporothrix Brasiliensis: A Review of an Emerging South American Fungal Pathogen, Its Related Disease, Presentation and Spread in Argentina. J Fungi (Basel). 2021 Feb 26;7(3):170. doi: 10.3390/jof7030170.*
9. *Gremião ID, Miranda LH, Reis EG, Rodrigues AM, Pereira SA. Zoonotic Epidemic of Sporotrichosis: Cat to Human Transmission. PLoS Pathog. 2017 Jan 19;13(1):e1006077. doi: 10.1371/journal.ppat.1006077.*
10. *Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision. J Fungi (Basel). 2017 Oct 18;3(4):57. doi: 10.3390/jof3040057.*
11. *QQueiroz-Telles F, Bonifaz A, Rossow JH, Chindamporn A. Sporothrix and*

Sporotrichosis. En: Encyclopedia of Infection and Immunity, Editor(s): Nima Rezaei. Edit. Elsevier, 2022, pp376-396, ISBN 9780323903035, https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818731-9.00046-X. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012818731900046X.

12. *Bonifaz A, Vázquez-González D, Perusquía-Ortiz AM. Subcutaneous mycoses: chromoblastomycosis, sporotrichosis and mycetoma. J Dtsch Dermatol Ges. 2010 Aug;8(8):619-27; quiz 628. English, German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07453.x.*
13. *Bonifaz A, Tirado-Sánchez A. Cutaneous Disseminated and Extracutaneous Sporotrichosis: Current Status of a Complex Disease. J Fungi (Basel). 2017 Feb 10;3(1):6. doi: 10.3390/jof3010006. PMID: 29371525; PMCID: PMC5715962.*
14. *Bonifaz A, Toriello C, Araiza J, Ramírez-Soto MC, Tirado-Sánchez A. Sporotrichin Skin Test for the Diagnosis of Sporotrichosis. J Fungi (Basel). 2018 May 9;4(2):55. doi: 10.3390/jof4020055.*
15. *Barros MB, Schubach Ade O, do Valle AC, Gutierrez Galhardo MC, Conceição-Silva F, Schubach TM, et al. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. Clin Infect Dis. 2004 Feb 15;38(4):529-35. doi: 10.1086/381200.*
16. *Biancardi AL, Freitas DF, Valviesse VR, Andrade HB, de Oliveira MM, do Valle AC, et al. Multifocal Choroiditis in Disseminated Sporotrichosis in patientes with HIV/AIDS. Retin Cases Brief Rep. 2017 Winter;11(1):67-70. doi: 10.1097/ICB.0000000000000290.*
17. *Freitas DF, Valle AC, da Silva MB, Campos DP, Lyra MR, de Souza RV, et al. Sporotrichosis: an emerging neglected opportunistic infection in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. PLoS Negl Trop Dis. 2014 Aug 28;8(8):e3110. doi: 10.1371/journal.pntd.0003110.*
18. *Freitas DF, Valle AC, da Silva MB, Campos DP, Lyra MR, de Souza RV, et al. Sporotrichosis: an emerging neglected opportunistic infection in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. PLoS Negl Trop Dis. 2014 Aug 28;8(8):e3110. doi: 10.1371/journal.pntd.0003110.*
19. *Saeed L, Weber RJ, Puryear SB, Bahrani E, Peluso MJ, Babik JM, et al. Disseminated Cutaneous and Osteoarticular Sporotrichosis Mimicking Pyoderma Gangrenosum. Open Forum Infect Dis. 2019 Sep 9;6(10):ofz395. doi: 10.1093/ofid/ofz395.*
20. *Fichman V, Mota-Damasceno CG, Procópio-Azevedo AC, Almeida-Silva F, de Macedo PM, Medeiros DM, et al. Pulmonary Sporotrichosis Caused by Sporothrix brasiliensis: A 22-Year, Single-Center, Retrospective Cohort Study. J Fungi (Basel). 2022 May 21;8(5):536. doi: 10.3390/jof8050536.*
21. *Kauffman CA. Central Nervous System Infection with Other Endemic Mycoses: Rare Manifestation of Blastomycosis, Paracoccidioidomycosis, Talaromycosis, and Sporotrichosis. J Fungi (Basel). 2019 Jul 18;5(3):64. doi: 10.3390/jof5030064.*

22. *Mialski R, de Almeida JN Jr, da Silva LH, Kono A, Pinheiro RL, Teixeira MJ, et al. Chronic Meningitis and Hydrocephalus due to Sporothrix brasiliensis in Immunocompetent Adults: A Challenging Entity. Open Forum Infect Dis. 2018 May 28;5(5):ofy081. doi: 10.1093/ofid/ofy081. Erratum in: Open Forum Infect Dis. 2018 Aug 31;5(8):ofy203. de Oliveira, João Nóbrega [corrected to de Almeida, João Nobrega]. PMID: 29977951; PMCID: PMC6007373.*
23. *Papaiordanou F, da Silveira BR, Abulafia LA. Hypersensitivity reaction to Sporothrix schenckii: erythema nodosum associated with sporotrichosis. Rev Soc Bras Med Trop. 2015 Jul-Aug;48(4):504. doi: 10.1590/0037-8682-0111-2015.*
24. *Bao F, Pan Q, Wang Z, Liu H, Zhang F. Susceptibility testing of clinical isolates of Sporothrix globosa in Shandong, China. Mycoses. 2020 nov; 63(11): 1191-1194. doi: 10.1111/myc.13141.*
25. *TThompson GR, Pasqualotto AC. Endemic mycoses: Expansion of traditional geographic ranges and pitfalls in management. Mycoses. 2021 Sep;64(9):989-992. doi: 10.1111/myc.13326.*
26. *Oliveira MM, Santos C, Sampaio P, Romeo O, Almeida-Paes R, Pais C, et al. Development and optimization of a new MALDI-TOF protocol for identification of the Sporothrix species complex. Res Microbiol. 2015 Feb-Mar;166(2):102-10. doi: 10.1016/j.resmic.2014.12.008.*
27. *M F Matos A, M Moreira L, F Barczewski B, X de Matos L, B V de Oliveira J, F Pimentel MI, et al. Identification by MALDI-TOF MS of Sporothrix brasiliensis Isolated from a Subconjunctival Infiltrative Lesion in an Immunocompetent Patient. Microorganisms. 2019 Dec 21;8(1):22. doi: 10.3390/microorganisms8010022.*
28. *Cognialli R, Bloss K, Weiss I, Caceres DH, Davis R, Queiroz-Telles F. A lateral flow assay for the immunodiagnosis of human cat-transmitted sporotrichosis. Mycoses. 2022 Oct;65(10):926-934. doi: 10.1111/myc.13516.*
29. *Gremião IDF, Martins da Silva da Rocha E, Montenegro H, Carneiro AJB, Xavier MO, de Farias MR, Monti F, et al. Guideline for the management of feline sporotrichosis caused by Sporothrix brasiliensis and literature revision. Braz J Microbiol. 2021 Mar;52(1):107-124. doi: 10.1007/s42770-020-00365-3.*
30. *Thompson GR 3rd, Le T, Chindamporn A, Kauffman CA, Alastruey-Izquierdo A, Ampel NM, et al. Global guideline for the diagnosis and management of the endemic mycoses: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology. Lancet Infect Dis. 2021 Dec;21(12):e364-e374. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00191-2. Erratum in: Lancet Infect Dis. 2021 Nov;21(11):e341. PMID: 34364529; PMCID: PMC9450022.*
31. *Orofino-Costa R, Freitas DFS, Bernardes-Engemann AR, Rodrigues AM, Talhari C, Ferraz CE, et al. Human sporotrichosis: recommendations from the Brazilian Society of Dermatology for the clinical, diagnostic and therapeutic management. An Bras Dermatol. 2022 Nov-Dec;97(6):757-777. doi: 10.1016/j.abd.2022.07.001.*

32. Lloret A, Hartmann K, Pennisi MG, Ferrer L, Addie D, Belák S, et al. Sporotrichosis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. J Feline Med Surg. 2013 Jul;15(7):619-23. doi: 10.1177/1098612X13489225.
33. Téllez-Martínez D, Batista-Duharte A, Portuondo DL, Carlos IZ. Prophylactic and therapeutic vaccines against sporotrichosis. Feasibility and prospects. Microbes Infect. 2019 Dec;21(10):432-440. doi: 10.1016/j.micinf.2019.05.003.

Capítulo 10 - Paracoccidioidomicosis

Dr. Rinaldo Poncio Mendes
Médico Infectólogo
Botucatu (SP), Brasil.

Dra. Ángela María Tobón
Medicina Interna.
Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) Medellín, Colombia.

Prioridad crítica en la Clasificación de la Organización Mundial para la Salud.



Paracoccidioides spp.

I. Etiología y epidemiología

La paracoccidioidomicosis es una enfermedad micótica sistémica, progresiva y casi siempre crónica, que afecta con mayor frecuencia a los agricultores en Latinoamérica[1-4].

No es una enfermedad contagiosa de persona a persona y está particularmente restringida desde el paralelo 23º Norte en México hasta el paralelo 34º Sur en Argentina. Brasil presenta el mayor número de casos (>80%), con una incidencia de 1,6 a 3,7 pacientes por 100.000 habitantes, cifras seguidas a gran distancia por Venezuela, Colombia Paraguay Argentina[1,5,6]. Las áreas endémicas están localizadas alrededor de los bosques tropicales y subtropicales, con temperatura media de 17°C a 24°C y precipitación anual de 2000 a 2999 mm.[3,6]

Los trabajadores rurales varones de entre 30 y 60 años representan la principal población de riesgo de desarrollar PCM, seguidos de los albañiles, ya que ambas actividades profesionales exponen a los individuos a partículas fúngicas del suelo que contienen aerosoles. Vivir en zonas rurales o en la periferia de los centros urbanos (solapándose con las zonas rurales) también es un factor de riesgo importante para la infección[7,8]. La predisposición racial al desarrollo de formas graves de PCM sigue siendo controvertida. Hasta ahora, sólo un estudio realizado en el sur de Brasil encontró una mayor prevalencia de lesiones dise-

minadas en pacientes negros con formas agudas/subagudas de PCM que en individuos blancos[8].

La mecanización de la agricultura, el uso extensivo de antifúngicos en la agricultura y la reducción del trabajo infantil son condiciones que evitan la exposición de las personas al hongo y promueven la reducción del número de nuevos casos en las primeras áreas reconocidas de alta endemicidad de PCM[7,9]. Pero, la continua expansión de las fronteras rurales, junto con la deforestación de la vegetación nativa, ha provocado un aumento sustancial de los casos de PCM contribuyendo a la aparición en nuevas áreas[11,12].

Al igual que con las otras micosis endémicas, el cambio climático ha sido implicado en la modificación de la epidemiología de la PCM. Se notificaron conglomerados de casos agudos/subagudos de PCM después del fenómeno de "El Niño" en 1982/83 en el sudeste de Brasil y en 2009 en el noreste de Argentina[11,12].

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

II - Agente Etiológico

Su agente etiológico pertenece al complejo *Paracoccidioides brasiliensis* (PB), constituido por PB con sus tres especies crípticas distintas (S1, PS2, PS3), y por la nueva especie *Paracoccidioides lutzii*, que se diferencia de las anteriores, no solo por sus exclusivas características morfogenéticas, sino también por su diversidad poligenética[3,14]. No existen diferencias sustanciales en sus características de virulencia, manifestaciones clínicas o respuestas antifúngicas a la terapia[15]. *Paracoccidioides brasiliensis sensu stricto* está muy extendido y es el agente predominante de la PCM en la mayoría de los países sudamericanos. *P. lutzii* presenta diferencias antigénicas significativas con respecto a todas las especies crípticas del complejo *P. brasiliensis*, con implicaciones diagnósticas, ya que se requieren diferentes preparaciones antigénicas para detectar a los pacientes infectados por ambos agentes[16].

Estos hongos son dimorfos, por lo que, a temperaturas de entre 14ºC y 28ºC y probablemente también en la naturaleza, tomen el aspecto de mohos

con escasa esporulación; no obstante, bajo condiciones de pobreza nutricional, suelen producir microconidias (<5 µm), estructuras que son infecciosas en modelos experimentales. A 37ºC, se comportan como levaduras redondeadas u ovales que se reproducen por gemación (blastoconidias), a veces múltiples, en cuyo caso la célula madre se rodea externamente de numerosas gemas que le dan el aspecto de un "timón de barco". El hongo se ha recuperado de diversas muestras clínicas humanas, del armadillo de nueve bandas, ocasionalmente de perros y, solo esporádicamente, del medio ambiente: un hecho que junto a los períodos de latencia prolongados de la micosis (hasta treinta años) y a la ausencia de brotes, contribuye al desconocimiento del micronicho del hongo[17,18].

IV. Fisiopatología

El patrón inmunológico de la respuesta del huésped a la infección es un factor determinante de las manifestaciones clínicas de la PCM[19]. Los pulmones son la puerta de entrada habitual de entrada de *Paracoccidioides spp*., donde una respuesta celular Th1 eficiente con una reacción granulomatosa impide el desarrollo de la enfermedad y la diseminación fúngica. La mayoría de los casos de infección son asintomáticos (>98%) o se manifiestan clínicamente con síntomas inespecíficos, dejando tras de sí lesiones focales cicatriciales que pueden contener células de levadura viables latentes[20,21]. Los pacientes sintomáticos pueden desarrollar manifestaciones agudas/subagudas (forma juvenil de PCM) o enfermedades crónicas (forma adulta de PCM). Las manifestaciones pulmonares de la PCM se restringen generalmente a la forma crónica de la enfermedad[22]. Esta última forma es consecuencia de la reactivación de focos latentes de infección, y que ha sido observada en pacientes que han emigrado de Latinoamérica hacia Europa o Norte América, donde la enfermedad no es endémica.

V. Formas Clínicas

Las formas clínicas principales son:

1. Forma aguda o juvenil, observada en menos del 15% de los casos y caracterizada por compromiso del sistema monofagocítico con cre-

cimiento de hígado, bazo y ganglios linfáticos, acompañado a menudo por múltiples lesiones infiltrativas en piel, a veces costrosas. Esta forma se presenta con mayor frecuencia en menores de 30 años y pacientes con alguna alteración inmune, incluyendo SIDA[23]. En estos pacientes con SIDA la PCM progresa más rápidamente y las lesiones son más generalizadas, incluyendo linfadenomegalia, lesiones cutáneas umbilicadas, hepatoesplenomegalia, infiltrados pulmonares y lesiones del sistema nervioso central y otros tejidos. La mayoría de los casos presentan manifestaciones clínicas mixtas con lesiones predominantemente de PCM aguda/subaguda, pero con frecuentes lesiones pulmonares, que pueden ser atípicas[20].

2. Forma crónica o del adulto, caracterizada por un importante compromiso pulmonar y lesiones extrapulmonares, principalmente en mucosas, piel y glándula suprarrenal. Ésta suele presentarse en cerca del 90% de los casos y probablemente representa reactivación endógena de la infección pasada. Esta forma clínica es mucho más frecuente entre los hombres que entre las mujeres en edad adulta (relación 15-22:1), probablemente debido a que la actividad de los estrógenos impide la conversión de las formas filamentosas inhaladas del hongo en la forma de levadura patógena[24,25]. Existen datos sólidos que implican que el estilo de vida, especialmente el tabaquismo y el consumo de alcohol, influyen en la progresión de la infección latente a la enfermedad fúngica. Radiológicamente los pacientes tienen extenso compromiso pulmonar infiltrativo bilateral de tipo alveolar e intersticial en campos medios y basales, en los que debe hacerce diagnóstico diferencial con tuberculosis[26,27]. (Tabla 1)

3. Forma residual o secuelar, que aparece luego del tratamiento eficaz, y que es consecuencia de la fibrosis que queda en pulmón y mucosas[28-30]. Estas son lesiones son secundarias a la respuesta del huésped a la estimulación persistente de antígenos fúngicos y a la activación excesiva del sistema inmunitario. Éste proceso puede

Tabla 1. Compromiso Pulmonar diferencias entre Paracoccidiomicosis (PCM) y Tuberculosis (TB)

	TB	PCM
Epidemiología		
Edad	Todas las edades	Entre 30 y 60 años
Sexo	Ambos	Predominio masculino
Incidencia	45/100000 hab	1.3/100000
Mortalidad	2.3/100.000	1.65/1.000.000
Distribución Geográfica	Mundial - urbana	Latinoamerica - rural
Microbiología		
Etiología	Micobacterium tuberculosis	Paracoccidiodes spp.
Fuente de infección	Humana - animal	Suelo
Infección	Transmisible	No trasnmisible
Cultivos	Fastidioso	Fastidioso
Aspectos Clínicos		
Síntomas y Signos	Bien definidos	Inespecíficos
Pérdida de peso	++/++++	++/++++
Fiebre	++++	+/-
Tos	++++	+/-
Esputo hemoptoico	+++ /++++	+/-
Derrame pleural	Si	No
Asociación	PCM (10 - 15%)	TB (10 - 15%)
Radiología		
Localización de la imagen	Zona superior	Tercio medio, bilateral y compromiso difuso
Cavidades	+++ / ++++	++ / ++++
Compromiso pleural	Si	No
Diseminación	Uni/multifocal	Uni/multifocal
Laboratorio		
Eritrocitos	Anemia normocítica normocrómica	Anemia normocítica normocrómica
Leucocitos	Leucocitosis / leucopenia	Leucocitosis / leucopenia
Eritrosedimentación	+++/++++	+/++
Proteínas séricas	Normales o bajas	Normales o bajas
Evolución Natural		
Consunción	Si	Si
Anergia	Si	Si
Muerte	Si	Si

Adaptado de: Queiroz-Telles F and Escuissato D. Pulmonary paracoccidioidomycosis. Semin Respir Crit Care Med. 2011;32:764-7455

progresar incluso tras la instauración de un tratamiento adecuado[30]. La fibrosis también puede afectar a la tráquea, la laringe, la piel, las glándulas suprarrenales y el sistema nervioso central. En consecuencia, la insuficiencia respiratoria crónica, la disfonía, la enfermedad de Addison y las convulsiones son hallazgos frecuentes que caracterizan la forma residual de la PCM[31,32].

4. Las formas graves de la infección se presenta con pérdida de peso mayor al 10% del peso corporal total, insuficiencia respiratoria, compromiso del estado general, trastornos en la deglución, síntomas neurológicos y evidencia de compromiso suprarrenal, lo cual obliga a la hospitalización del paciente hasta su estabilización[31].

III. Diagnóstico

1. Visualización directa del hongo, en preparación en fresco con KOH o calcoflúor: este método tiene una sensibilidad de 85 a 100%, dependiendo de la prueba, tipo de muestra, forma clínica y estado de tratamiento. Su sensibilidad aumenta con muestras repetidas[16].
2. Examen histopatológico realizado con tinción de Hematoxilina y Eosina: permite visualizar los granulomas con estructuras micóticas, algunas de ellas fagocitadas. Con tinción de Gomori o metenamina plata, que es la ideal, se puede visualizar mejor el hongo[16].
3. Cultivos: los cultivos en condiciones óptimas de procesamiento y con más de una muestra permiten el aislamiento del hongo en el 85% de los casos dentro de 20 a 30 días de realizado. La siembra debe realizarse en medio *Mycosel* y *Sabouraud* a temperatura ambiente entre 20°C a 25°C. Las colonias obtenidas requieren, para su confirmación, de la transformación a levadura mediada por temperatura[12,14].
4. Pruebas inmunológicas: la medición de anticuerpos es útil en el diagnóstico y para el seguimiento del tratamiento. El más simple de

los métodos es la inmunodifusión en gel de agar (IDGA), que permite demostrar anticuerpos en el 90% de los casos, si estos están reactivos. La presencia de anticuerpos es altamente específica y tiene elevado valor predictivo positivo. Los anticuerpos pueden persistir en el tiempo y disminuyen con el tratamiento antifúngico, por lo que sirven para evaluar la respuesta terapéutica. Las reacciones cruzadas con anticuerpos frente a otros antígenos, principalmente *H. capsulatum*, son raras con IDGA. La fijación del complemento cuantitativo es otra prueba de utilidad diagnóstica, que es más precisa para evaluar la respuesta terapéutica pero puede tener reacción cruzada con otros antígenos fúngicos[12,14].

Un avance en el serodiagnóstico incluye la detección de anticuerpos contra antígenos recombinantes del *P. brasiliensis*, principalmente gp43, pb27 y proteína HS de 87-kilodalton. La combinación de dos productos recombinantes incrementa la sensibilidad de la prueba a 92% y, su especificidad, a 88%[12,14]. La cuantificación de antígenos permite también hacer seguimiento de la eficacia del tratamiento al verificar que los antígenos disminuyen significativamente. Estas pruebas no están ampliamente disponibles aún ni son comerciales[14].

5. Detección molecular: con respecto al reconocimiento de las especies de *Paracoccidioides*, se han desarrollado varios métodos "*in house*" basados en la PCR para el reconocimiento de las especies de Paracoccidioides, incluyendo la PCR anidada, la PCR cuantitativa en tiempo real, la PCR-RFLP (polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción) y la tipificación de microsatélites multilocus (MLMT)[37,38]. Sin embargo, se sigue considerando que el mejor método para la identificación de *Paracoccidioides spp*. es la secuenciación del ADN seguida de un análisis filogenético. Teniendo en cuenta que no existe ningún método molecular disponible comercialmente para esta identificación, la espectrometría de masas de tiempo de vuelo con ionización por desorción láser asistida por matriz (MALDI-TOF) es una alternativa fiable y más adecuada para

la identificación precisa del complejo *P. brasiliensis* y *P. Lutzii* en laboratorios de rutina[39].

6. Radiología: los avances en las técnicas radiológicas y el uso generalizado de la tomografía computarizada (TC) han permitido caracterizar diversos patrones de lesiones pulmonares. Los estudios que abordan los hallazgos de la TC en la PCM crónica han descrito el engrosamiento septal interlobular como la alteración más frecuente (90%-96% de los casos), seguido del enfisema (60%-70%) y la atenuación en vidrio deslustrado (58%-67%). También se han descrito con frecuencia engrosamiento de la pared bronquial, nódulos, nódulos cavitarios, cavidades, engrosamiento pleural y bandas parenquimatosas[40,41]. Tras el tratamiento, persisten signos de fibrosis residual en al menos el 30%-40% de los pacientes, como distorsión arquitectónica (90%), engrosamiento reticulado y septal (88%), enfisema centrilobular y paraseptal (84%) y bandas parenquimatosas (74%)[29,42].

VI. Tratamiento[26]

Tabla 2. Tratamiento de las diferentes formas clínicas de paracoccidiodomicosis

Tratamiento					
Antifúngico Vía de administración	TMP/SMX Oral/ intravenosa	Anfotericina B deoxicolato	Ketoconazol Oral*	Itraconazol Oral/ intravenosa	Voriconazol Oral/ intravenosa
Duración del tratamiento de acuerdo con el compromiso clínico	Leve: 12 meses Moderado: 18 a 24 meses	Hasta lograr tolerancia oral por parte del paciente	9-12 meses	6-9 meses	6-9 meses
Dosis	Adultos: TMP: 160-240 mg SMX: 800- 1200 mg Niños: TMP: 8-10 mg/kg SMX: 40-50 mg/kg, dos veces/ día	0,7-1 mg/ kg/día 2 gr dosis total (30 mg/kg dosis total)	400-200 mg/ día	Adultos: 600 mg/día por tres días (dosis de carga). Continuar 200-400 mg/día. Niños: >30/kg de peso y >5 años: 5-10 mg/kg/día	Dosis inicial: 400 mg cada doce horas el primer día. Después, 200 mg cada doce horas. Disminuir al 50% si el peso es <40 kg.
Efectos adversos	Leucopenia Cristales en orina Reacciones de hipersensibilidad	Nefrotoxicidad Hipokalemia Náuseas/ vómitos Fiebre	Hepatotoxicidad Alteración hormonal Náuseas/ vómitos	Náuseas/ vómitos ↑Triglicéridos ↑Enzimas hepáticas	Alteración visual ↑Enzimas hepáticas Brote cutáneo Cefalea
Tasa de respuesta (%)	80%	70%	90%	94-98%	88,6%
Tasa de recaída (%)	30%	25%	11%	3-5%	Ninguna en ocho semanas de seguimiento
Nivel de evidencia	AI15-18	AI15-18	AI15-20	AI15-20	AI21

Tabla 3. Clasificación de las formas clínicas de paracoccidiodomicosis según su gravedad

Hallazgo	Gravedad	
	Moderada*	**Grave (tres o más)**
Compromiso del estado general y nutricional	Ausente o presente (leve)	Presente (severo)
Compromiso pulmonar y tegumentario	Ausente o presente (leve)	Presente (severo)
Tipo de adenomegalia	Inflamatoria no supurativa	Tumoral, supurativa
Compromiso de otros órganos**	Ausente	Presente (suprarrenales, SNC, digestivo, óseo, etc.)
Niveles séricos de anticuerpos	Bajos	Elevados

*Las formas moderadas se presentan con formaciones entre los extremos leve a moderado.
**El compromiso exclusivo del sistema nervioso central solamente puede caracterizar una forma grave sin que exista compromiso de otro órgano

1. Antifúngicos Disponibles

Azoles

El itraconazol se considera el fármaco de elección para la paracoccidioidomicosis, con una eficacia notificada del 95%. El tratamiento suele ser de 200 mg/día durante 6 meses. El itraconazol se considera superior al ketoconazol debido a la menor duración del tratamiento, el menor perfil de toxicidad y la menor tasa de recaídas (3%-5%). El fluconazol no suele utilizarse, debido a sus menores tasas de respuesta y a la mayor frecuencia de recaídas.

El voriconazol, un agente azólico más reciente, tiene actividad *in vitro* contra las células de levadura de *P. brasiliensis* y ha demostrado ser un agente eficaz en ensayos abiertos[43]. Recientemente el posaconazol, se ha utilizado con éxito en esta enfermedad.

El ketoconazol también es un agente eficaz para la paracoccidioidomicosis, con una tasa de curación del 85-90% y una tasa de recaída asociada inferior al 10%. Se requiere una dosis de 200-400 mg/día en adultos o 5 mg/kg/día en niños durante 6-18 meses. El ketoconazol se asocia a toxicidades importantes, como disfunción hepática y alteraciones de las hormonas sexuales, así como a numerosas interacciones medicamentosas. En Julio de 2013, la FDA restringió la utilización del ketoconazol como un fármaco de último recurso, ya que existen otros antifúngicos que son superiores y con menos efectos adversos.

Trimetroprima-sulfametoxazol

Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) suele administrarse en forma de un comprimido de doble concentración (160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol) dos veces al día (8-10 mg/kg/día [según trimetoprima] en niños). En comparación con el itraconazol en un estudio reciente, el tratamiento con TMP-SMX se asoció con una tasa de curación del 51% (frente al 86% del itraconazol) con una mediana de tiempo de tratamiento de 23 meses (frente a 12 meses para el itraconazol)[50].

Anfotericina B

AMB, se recomienda para el tratamiento de las formas graves de PCM[47].

Se prefieren las formulaciones lipídicas (3-5 mg/kg/día) al desoxicolato para evitar la toxicidad; sin embargo, son costosas, lo que limita el acceso a ellas de la mayoría de los pacientes en los países endémicos[48,49].

2. Tratamiento de las diferentes formas clínicas.

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

Formas graves: El tratamiento se debe iniciar siempre por vía intravenosa con anfotericina B lipídica. El tratamiento debe mantenerse hasta lograr el control de las manifestaciones clínicas y debe continuar con tratamiento de sostén y manejo de comorbilidades (nutrición, tuberculosis, Addison, odontológico, parasitosis, infección VIH, etc). Se recomienda la suspensión del tabaquismo.

3. Situaciones especiales

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

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

5. Nuevos antifúngicos

Nuevos triazoles como voriconazol, isavuconazol y posaconazol han sido utilizados. En un estudio, voriconazol presentó eficacia similar a itraconazol, con mayor incidencia de efectos colaterales[43]. El uso de voriconazol sería adecuado en pacientes con compromiso del sistema nervioso central, por su excelente distribución en este órgano. Isavuconazol fue evaluado en 10 pacientes y no fue efectivo en dos casos. Posaconazol fue utilizado también en pocos casos[44].

Una nueva formulación de ITZ con mejor biodisponibilidad, denominada *SUper BioAvailable* (SUBA)-itraconazol[45]. Sin embargo, un reciente ensayo comparativo abierto de SUBA frente a ITZ convencional para el tratamiento de micosis endémicas mostró niveles plasmáticos casi idénticos con acontecimientos adversos específicos similares en pacientes tratados con ambos regímenes. Cabe destacar que en este ensayo no se incluyó ningún caso de PCM[46].

6. Seguimiento y Criterios de curación de los pacientes[26]

Durante los 3 primeros meses de infección, se recomiendan consultas mensuales para optimizar la adherencia del paciente al régimen establecido, evaluar la tolerabilidad del fármaco y garantizar una buena respuesta clínica. Si la respuesta clínica es satisfactoria, las consultas deben pasar a ser trimestrales hasta el final del primer año y realizarle a los pacientes hemograma y química (hepatograma, función renal, ionograma, eritrosedimentación y PCR). Se recomienda los exámenes radiológicos y serológicos cada 6 meses, o a intervalos más cortos si la respuesta clínica no es satisfactoria o si los resultados de labo-

ratorio no indican cambios o disminución en la actividad de la infección. La reducción de los títulos de anticuerpos específicos debe producirse aproximadamente 6 meses después del tratamiento y debe ser negativa o estabilizarse en títulos bajos durante aproximadamente 10 a 24 meses después del tratamiento. Estas estimaciones dependen de la forma clínica, la gravedad y el tratamiento antifúngico administrado, ya que el itraconazol promueve una respuesta más rápida que el cotrimoxazol en la forma aguda que en la crónica. En el segundo año de seguimiento, las consultas deben pasar a ser semestrales. Una vez cumplidos los criterios de curación, se debe interrumpir el tratamiento y realizar un seguimiento ambulatorio de los pacientes durante un máximo de dos años.

Los criterios de curación son los siguientes:

- Clínicos: remisión de los síntomas sistémicos, cicatrización de las lesiones de piel y mucosas.
- Radiológicos: estabilización de las lesiones, con desaparición de infiltrado inicial y presencia de cicatrices fibrosas y/o enfisematosas.
- Inmunológicos: disminución de los títulos de fijación de complemento a niveles considerados cicatriciales (1:8–1:16); y estabilización observada en dos muestras recolectadas, una en un intervalo de seis meses, otra, posterior a la finalización del tratamiento.

En Julio de 2013, la FDA restringió la utilización del ketoconazol como un fármaco de último recurso, ya que existen otros antifúngicos que son superiores y con menos efectos adversos.

Bibliografía

1. Restrepo A, Gómez BL, Tobón A. Paracoccidioidomycosis: Latin America's Own Fungal Disorder. Curr Fungal Infect 2012; 6:303–311. doi.org/10.1007/s12281-012-0114-x
2. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. Med Mycol. 2011 Nov;49(8):785-98. doi: 10.3109/13693786.2011.577821.
3. Ashraf N, Kubat RC, Poplin V, Adenis AA, Denning DW, Wright L, McCotter O, Schwartz IS, Jackson BR, Chiller T, Bahr NC. Re-drawing the Maps for Endemic Mycoses. Mycopathologia. 2020 Oct;185(5):843-865. doi: 10.1007/s11046-020-00431-2.
4. Martinez R. New Trends in Paracoccidioidomycosis Epidemiology. J Fungi (Basel). 2017 Jan 3;3(1):1. doi: 10.3390/jof3010001.
5. Nucci M, Colombo AL, Queiroz-Telles F. Paracoccidioidomicosis. Curr Fungal Infect Rep 2009 feb; 3:15–20 (2009). doi.org/10.1007/s12281-009-0003-0.
6. Araujo P, Aguilar G, Arce N, Martínez M. Paracoccidioidomicosis detectados en el período 2004-2013 en el Laboratorio Central de Salud Pública de Asunción - Paraguay. Rev. Nac. (Itauguá) 2016 dec; 8(2):62-71. doi.org/10.18004/rdn2016.0008.02.062-071.
7. Bellissimo-Rodrigues F, Machado AA, Martinez R. Paracoccidioidomycosis epidemiological features of a 1,000-cases series from a hyperendemic area on the southeast of Brazil. Am J Trop Med Hyg. 2011 Sep;85(3):546-50. doi: 10.4269/ajtmh.2011.11-0084.
8. Peçanha PM, Batista Ferreira ME, Massaroni Peçanha MA, Schmidt EB, Lamas de Araújo M, Zanotti RL, et al. Paracoccidioidomycosis: Epidemiological and Clinical Aspects in 546 Cases Studied in the State of Espírito Santo, Brazil. Am J Trop Med Hyg. 2017 Sep;97(3):836-844. doi: 10.4269/ajtmh.16-0790.
9. Vieira Gde D, Alves Tda C, Lima SM, Camargo LM, Sousa CM. Paracoccidioidomycosis in a western Brazilian Amazon State: clinical-epidemiologic profile and spatial distribution of the disease. Rev Soc Bras Med Trop. 2014 Jan-Feb;47(1):63-8. doi: 10.1590/0037-8682-0225-2013.
10. Krakhecke-Teixeira AG, Yamauchi DH, Rossi A, de Sousa HR, Garces HG, Júnior JL, et al. Clinical and Eco-Epidemiological Aspects of a Novel Hyperendemic Area of Paracoccidioidomycosis in the Tocantins-Araguaia Basin (Northern Brazil), Caused by Paracoccidioides sp. J Fungi (Basel). 2022 May 12;8(5):502. doi: 10.3390/jof8050502.
11. Barrozo LV, Benard G, Silva ME, Bagagli E, Marques SA, Mendes RP. First description of a cluster of acute/subacute paracoccidioidomycosis cases and its association with a climatic anomaly. PLoS Negl Trop Dis. 2010 Mar 30;4(3):e643. doi: 10.1371/journal.pntd.0000643.
12. Giusiano G, Aguirre C, Vratnica C, Rojas F, Corallo T, Cattana ME, et al. Emergence of acute/subacute infant-juvenile paracoccidioidomycosis in Northeast

Argentina: Effect of climatic and anthropogenic changes? Med Mycol. 2019 Jan 1;57(1):30-37. doi: 10.1093/mmy/myx153.

13. *Gonçalves AJ, Londero AT, Terra GM, Rozenbaum R, Abreu TF, Nogueira SA. Paracoccidioidomycosis in children in the state of Rio de Janeiro (Brazil). Geographic distribution and the study of a "reservarea". Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1998 Jan-Feb;40(1):11-3. doi: 10.1590/s0036-46651998000100003.*
14. *Restrepo A, Tobón AM. Paracoccidioides brasiliensis, (cap 269). In: Madell GL, Bennett JE, Doling R, editors. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Philadelphia, USA: Elsevier. (2015). p. 2995-3002.*
15. *Mavengere H, Mattox K, Teixeira MM, Sepúlveda VE, Gomez OM, Hernandez O, et al. Paracoccidioides Genomes Reflect High Levels of Species Divergence and Little Interspecific Gene Flow. mBio. 2020 Dec 22;11(6):e01999-20. doi: 10.1128/mBio.01999-20.*
16. *Hahn RC, Hagen F, Mendes RP, Burger E, Nery AF, Siqueira NP, et al. Paracoccidioidomycosis: Current Status and Future Trends. Clin Microbiol Rev. 2022 Dec 21;35(4):e0023321. doi: 10.1128/cmr.00233-21.*
17. *Bagagli E, Franco M, Bosco Sde M, Hebeler-Barbosa F, Trinca LA, Montenegro MR. High frequency of Paracoccidioides brasiliensis infection in armadillos (Dasypus novemcinctus): an ecological study. Med Mycol. 2003 Jun;41(3):217-23. doi: 10.1080/1369378031000159736*8.
18. *Restrepo A, McEwen JG, Castañeda E. The habitat of Paracoccidioides brasiliensis: how far from solving the riddle? Med Mycol. 2001 Jun;39(3):233-41. doi: 10.1080/mmy.39.3.233.241.*
19. *Benard G. An overview of the immunopathology of human paracoccidioidomycosis. Mycopathologia. 2008 Apr-May;165(4-5):209-21. doi: 10.1007/s11046-007-9065-0.*
20. *Benard G, Duarte AJ. Paracoccidioidomycosis: a model for evaluation of the effects of human immunodeficiency virus infection on the natural history of endemic tropical diseases. Clin Infect Dis. 2000 Oct;31(4):1032-9. doi: 10.1086/318146.*
21. *Felipe CRA, Silva AD, Moreira Guimarães Penido MG. Disseminated Paracoccidioidomycosis in a Kidney Transplant Recipient. Cureus. 2021 Oct 24;13(10):e19007. doi: 10.7759/cureus.19007.*
22. *Mendes RP, Cavalcante RS, Marques SA, Marques MEA, Venturini J, Sylvestre TF, et al. Paracoccidioidomycosis: Current Perspectives from Brazil. Open Microbiol J. 2017 Oct 31;11:224-282. doi: 10.2174/1874285801711010224.*
23. *de Macedo PM, Almeida-Paes R, Freitas DF, Varon AG, Paixão AG, Romão AR, et al. Acute juvenile Paracoccidioidomycosis: A 9-year cohort study in the endemic area of Rio de Janeiro, Brazil. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Mar 29;11(3):e0005500. doi: 10.1371/journal.pntd.0005500.*
24. *Restrepo A, Salazar ME, Cano LE, Stover EP, Feldman D, Stevens DA. Estro-*

gens inhibit mycelium-to-yeast transformation in the fungus Paracoccidioides brasiliensis: implications for resistance of females to paracoccidioidomycosis. Infect Immun. 1984 Nov;46(2):346-53. doi: 10.1128/iai.46.2.346-353.1984.

25. *Peçanha-Pietrobom PM, Tirado-Sánchez A, Gonçalves SS, Bonifaz A, Colombo AL. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Coccidioidomycosis and Paracoccidioidomycosis. J Fungi (Basel). 2023 Feb 7;9(2):218. doi: 10.3390/jof9020218.*
26. *Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, Queiroz-Telles F, Kono ASG, Paniago AMM, et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. Rev Soc Bras Med Trop. 2017 Sep-Oct;50(5):715-740. doi: 10.1590/0037-8682-0230-2017. Epub 2017 Jul 12. Erratum in: Rev Soc Bras Med Trop. 2017 Oct 16;:0. Erratum in: Rev Soc Bras Med Trop. 2017 Nov-Dec;50(6):879-880. PMID: 28746570..*
27. *Queiroz-Telles F and Escuissato D. Pulmonary paracoccidioidomycosis. Semin Respir Crit Care Med. 2011;32:764-7455*
28. *Barreto MM, Marchiori E, Amorim VB, Zanetti G, Takayassu TC, Escuissato DL, et al. Thoracic paracoccidioidomycosis: radiographic and CT findings. Radiographics. 2012 Jan-Feb;32(1):71-84. doi: 10.1148/rg.321115052. Erratum in: Radiographics. 2012 Jul-Aug;32(4):1258. PMID: 22236894.*
29. *Tobón AM, Agudelo CA, Osorio ML, Alvarez DL, Arango M, Cano LE, Restrepo A. Residual pulmonary abnormalities in adult patients with chronic paracoccidioidomycosis: prolonged follow-up after itraconazole therapy. Clin Infect Dis. 2003 Oct 1;37(7):898-904. doi: 10.1086/377538*
30. *Teles FR, Martins ML. Laboratorial diagnosis of paracoccidioidomycosis and new insights for the future of fungal diagnosis. Talanta. 2011 Oct 15;85(5):2254-64. doi: 10.1016/j.talanta.2011.07.099.*
31. *Colombo AL, Faiçal S, Kater CE. Systematic evaluation of the adrenocortical function in patients with paracoccidioidomycosis. Mycopathologia. 1994 Aug;127(2):89-93. doi: 10.1007/BF01103064.*
32. *Francesconi F, da Silva MT, Costa RL, Francesconi VA, Carregal E, Talhari S, Valle AC. Long-term outcome of neuroparacoccidioidomycosis treatment. Rev Soc Bras Med Trop. 2011 Jan-Feb;44(1):22-5. doi: 10.1590/s0037-86822011000100006.*
33. *de Camargo ZP. Serology of paracoccidioidomycosis. Mycopathologia. 2008 Apr-May;165(4-5):289-302. doi: 10.1007/s11046-007-9060-5.*
34. *Gómez BL, Figueroa JI, Hamilton AJ, Diez S, Rojas M, Tobón AM, Hay RJ, Restrepo A. Antigenemia in patients with paracoccidioidomycosis: detection of the 87-kilodalton determinant during and after antifungal therapy. J Clin Microbiol. 1998 Nov;36(11):3309-16. doi: 10.1128/JCM.36.11.3309-3316.1998.*
35. *Benard G. An overview of the immunopathology of human paracoccidioidomycosis. Mycopathologia. 2008 Apr-May;165(4-5):209-21. doi: 10.1007/s11046-007-9065-0.*

36. *Tobón AM, Agudelo CA, Osorio ML, Alvarez DL, Arango M, Cano LE, Restrepo A. Residual pulmonary abnormalities in adult patients with chronic paracoccidioidomycosis: prolonged follow-up after itraconazole therapy. Clin Infect Dis. 2003 Oct 1;37(7):898-904. doi: 10.1086/377538.*
37. *Gaviria M, Rivera V, Muñoz-Cadavid C, Cano LE, Naranjo TW. Validation and clinical application of a nested PCR for paracoccidioidomycosis diagnosis in clinical samples from Colombian patients. Braz J Infect Dis. 2015 Jul-Aug;19(4):376-83. doi: 10.1016/j.bjid.2015.04.008.*
38. *Niño-Vega GA, Calcagno AM, San-Blas G, San-Blas F, Gooday GW, Gow NA. RFLP analysis reveals marked geographical isolation between strains of Paracoccidioides brasiliensis. Med Mycol. 2000 Dec;38(6):437-41. doi: 10.1080/mmy.38.6.437.441.*
39. *Nobrega de Almeida J Jr, Del Negro GM, Grenfell RC, Vidal MS, Thomaz DY, de Figueiredo DS, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for differentiation of the dimorphic fungal species Paracoccidioides brasiliensis and Paracoccidioides lutzii. J Clin Microbiol. 2015 Apr;53(4):1383-6. doi: 10.1128/JCM.02847-14.*
40. *Marchiori E, Valiante PM, Mano CM, Zanetti G, Escuissato DL, Souza AS Jr, Capone D. Paracoccidioidomycosis: high-resolution computed tomography-pathologic correlation. Eur J Radiol. 2011 Jan;77(1):80-4. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.06.017.*
41. *Muniz M, Marchiori E, Magnago M, Moreira L. Paracoccidioidomicose Pulmonar: Aspectos Na Tomografia Computadorizada de Alta Resolução. Radiol. Bras. 2002, 35(3):147–154. doi:10.1590/S0100-39842002000300005*
42. *Campos EP, Padovani CR, Cataneo AM. Paracoccidioidomicose: estudo radiológico e pulmonar de 58 casos [Paracoccidioidomycosis: radiologic and pulmonary study in 58 cases]. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1991 Jul-Aug;33(4):267-76. Portuguese. PMID: 1844948.*
43. *Queiroz-Telles F, Goldani LZ, Schlamm HT, Goodrich JM, Espinel-Ingroff A, Shikanai-Yasuda MA. An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis. Clin Infect Dis. 2007 Dec 1;45(11):1462-9. doi: 10.1086/522973.*
44. *Thompson GR 3rd, Rendon A, Ribeiro Dos Santos R, Queiroz-Telles F, Ostrosky-Zeichner L, Azie N, et al. Isavuconazole Treatment of Cryptococcosis and Dimorphic Mycoses. Clin Infect Dis. 2016 Aug 1;63(3):356-62. doi: 10.1093/cid/ciw305.*
45. *Rauseo AM, Mazi P, Lewis P, Burnett B, Mudge S, Spec A. Bioavailability of Single-Dose SUBA-Itraconazole Compared to Conventional Itraconazole under Fasted and Fed Conditions. Antimicrob Agents Chemother. 2021 Jul 16;65(8):e0013421. doi: 10.1128/AAC.00134-21.*
46. *Pappas PG, Spec A, Miceli M, McGwin G, McMullen R, Thompson III GRR. 120. An open-label comparative trial of SUBA-itraconazole (SUBA) versus*

conventional itraconazole (c-itra) for treatment of proven and probable endemic mycoses (MSG-15): a pharmacokinetic (PK) and adverse Event (AE) analysis. Open Forum Infect Dis. 2021 Dec 4;8(Suppl 1):S72. doi: 10.1093/ofid/ofab466.120.

47. *Cavalcante Rde S, Sylvestre TF, Levorato AD, de Carvalho LR, Mendes RP. Comparison between itraconazole and cotrimoxazole in the treatment of paracoccidiodomycosis. PLoS Negl Trop Dis. 2014 Apr 17;8(4):e2793. doi: 10.1371/journal.pntd.0002793.*
48. *Naranjo MS, Trujillo M, Munera MI, Restrepo P, Gomez I, Restrepo A. Treatment of paracoccidioidomycosis with itraconazole. J Med Vet Mycol. 1990;28(1):67-76. doi: 10.1080/02681219080000091.*
49. *Caceres DH, Echeverri Tirado LC, Bonifaz A, Adenis A, Gomez BL, Flores CLB, et al. Current situation of endemic mycosis in the Americas and the Caribbean: Proceedings of the first international meeting on endemic mycoses of the Americas (IMEMA). Mycoses. 2022 Dec;65(12):1179-1187. doi: 10.1111/myc.13510.*
50. *Borges SR, Silva GM, Chambela Mda C, Oliveira Rde V, Costa RL, Wanke B, Valle AC. Itraconazole vs. trimethoprim-sulfamethoxazole: A comparative cohort study of 200 patients with paracoccidioidomycosis. Med Mycol. 2014 Apr;52(3):303-10. doi: 10.1093/mmy/myt012.*

Capítulo 11 - Coccidioidomicosis

Dr. Eduardo Arathoon
Director y fundador de la Clínica Familiar Luis Ángel García, del Hospital General San Juan de Dios, Guatemala
Director Médico de Asociación de Salud Integral (ASI), Guatemala City, Guatemala
Especialista en enfermedades infecciosas y micología de la Universidad de Standford, CA, EEUU.

Dra. Cristina Canteros
Bioquimica, Doctora en Ciencias y Diplomada en Micología Universidad Nacional Autónoma de México.
Jefa de Departamento Micología
INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán"

Dr. Fernando Riera
Médico Infectologo
Docente de la Universidad Nacional de Córdoba
Jefe del Servicio de Infectología Sanatorio Allende de Córdoba

Prioridad crítica en la Clasificación de la Organización Mundial para la Salud.



Coccidioides spp.

I. Epidemiología y ecología de la Coccidioidomicosis en América

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

Esta micosis es exclusiva del continente americano y las áreas endémicas se localizan entre los paralelos 40º N y 40º S[5]. El primer caso fue documentado por Alejandro Posadas en Argentina en 1892[5]. Actualmente, el país que reporta más casos es EE.UU., donde se estima que se producen 100000 casos nuevos

por año y según datos de los CDC el número de casos ha incrementado en los últimos tiempos aunque sigue existiendo subregistros por falta de diagnóstico[6]. En América Latina, la incidencia de la coccidioidomicosis es desconocida o fragmentada debido a la falta de conciencia clínica y acceso limitado al diagnóstico de laboratorio; a esto se suma que no es una micosis de denuncia obligatoria[3].

Se han documentado casos en México, donde se estima que la micosis es tan prevalente como en las áreas endémicas de EE.UU.[2,7]. También se reportan casos en los valles centrales de América Central (Guatemala, Honduras, Nicaragua), Venezuela, Colombia, nordeste de Brasil, noroeste de Paraguay y en Argentina[3].

El hongo se encuentra en zonas de climas áridos y semiáridos, con veranos calientes, baja altura sobre el nivel del mar, suelo alcalino, con vegetación xerófila. En el medio ambiente, el hongo se multiplica en periodos de altas precipitaciones como micelio; cuando a estos periodos le siguen sequias el micelio se fragmenta y se forman elementos de resistencia denominados clamidoartroconidios que son los que ingresan al hospedero susceptible a través de la vía inhalatoria iniciando la infección[8,9]. En el hospedero los clamidoartroconidios sufren un cambio morfológico convirtiéndose en elementos esféricos denominados esférulas, que cuando maduran, se rompen y liberan las endosporas que van amplificando la infección. Actualmente, se postula que parte del ciclo de vida del hongo está asociado a roedores y armadillos silvestres de las zonas geográficas endémicas que permiten la supervivencia del hongo en la naturaleza cuando las condiciones ambientales son extremas, al morir estos animales reintroducen el hongo al medio ambiente.

II. Clasificación clínica y factores de riesgo para coccidioidomicosis

1. Infección primaria respiratoria

La coccidioidomicosis primaria es asintomática en 60% de las personas recién infectadas, en quienes se puede detectar únicamente por medio de una prueba cutánea positiva (coccidioidina). En el 40% restante, se produce una en-

fermedad que posee síntomas gripales con tos seca, dolor pleurítico, mialgias, artralgias, fiebres, sudores, anorexia y fatiga, que se desarrolla de una a tres semanas después de la exposición al agente causal. Durante la enfermedad febril pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, como eritema nodoso (extremidades inferiores), eritema multiforme y linfadenopatía, que son más frecuentes en las mujeres[8].

Los síntomas pulmonares agudos y crónicos son los motivos de consulta más frecuente de los pacientes con Coccidiomicosis. Los pacientes suelen presentar fiebre, dolor torácico, tos productiva con exudados abundantes, purulencia y hemoptisis. Radiológicamente, se observan infiltrados pulmonares y adenopatías (hiliares y mediastínicas en los casos graves); excepcionalmente, también pueden formarse cavidades. La manifestación pulmonar más grave es la de tipo miliar, que es indistinguible de la tuberculosis miliar[9].

La infección primaria puede estar acompañada de complicaciones mediadas por complejos inmunes, incluyendo artralgias, erupción cutánea macular, eritema multiforme o eritema nodoso. La enfermedad aguda usualmente se resuelve de manera espontánea pero los síntomas pueden persistir por semanas. En 5% de estos pacientes, persisten residuos de enfermedad pulmonar, incluyendo nódulos pulmonares y cavidades. Los pacientes inmunocomprometidos tienden a desarrollar infección pulmonar progresiva, con cavidades de paredes delgadas que pueden romperse causando fístulas broncopleurales y empiema[9].

2. Nódulo pulmonar asintomático

El nódulo solitario se documenta de preferencia por medio de una biopsia por aspiración con aguja fina o por resección quirúrgica. En estos pacientes el estado serológico no es de gran ayuda.

3. Coccidioidomicosis diseminada sin afección del sistema nervioso central

La enfermedad extrapulmonar o diseminada se documenta en el 2% de los pacientes y requiere la coexistencia de afecciones subyacentes asociadas a la depresión de las células T. La diseminación del CM puede ser consecuencia de una reinfección exógena o de la diseminación de la forma primaria. La infec-

ción puede afectar la piel (pápulas), tejidos blandos, huesos, articulaciones y meninges. La columna vertebral es el sitio más frecuente cuando hay afección ósea, pero también ocurren lesiones líticas en el cráneo, manos, pies, y tibia. El compromiso articular es usualmente monoarticular, y afecta principalmente el tobillo o la rodilla[9]. La fungemia por *Coccidioides* es muchas veces fatal y ocurre en paciente inmunocomprometidos[10].

Durante la pandemia de coronavirus SARS-CoV-2, el COVID-19 grave podría añadirse a la lista de otras condiciones de riesgo que pueden complicar la historia natural de la CM y que puede reactivar la infección[11,12].

Coccidiodomicosis Diseminada con afección del sistema nervioso central

La meningitis por *Coccidioides* afecta usualmente a las meninges basales. Los hallazgos del LCR incluyen pleocitosis monocítica (muchas veces con eosinofilia), hipoglucorraquia y niveles de proteína elevados. La mortalidad es >90% en un año sin tratamiento. La infección crónica es común. La presencia de hidrocefalia, con o sin infartos, está asociada a una mayor mortalidad[8].

La coccidioidomicosis es una “gran imitadora” con presentaciones que incluyen trombocitopenia inmune, linfadenopatía cervical masiva, abscesos laríngeos o retrofaríngeos, endocarditis, pericarditis, peritonitis, hepatitis y urogenital[9].

Los factores de riesgo para infección diseminada son mayores en personas de origen afroamericano y asiático (especialmente de origen filipino), embarazadas (especialmente en el último trimestre del embarazo), inmunocomprometidas en tratamiento de quimioterapia, con infección por virus de la inmunodeficiencia humana y bajo tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral[8,13].

III. Fármacos disponibles para el tratamiento de la coccidioidomicosis

1 . Anfotericina

Antes de la introducción de la terapia antifúngica con triazoles, la anfotericina B era el principal agente para el tratamiento de la coccidioidomicosis. Anfotericina B se reserva para tratamiento de enfermedad severa y rápidamente progresiva. Existen múltiples formulaciones disponibles por vía intravenosa: Anfotericina B deoxicolato (AmBd), anfotericina B liposomal (AMB L), y complejo lipídico de anfotericina B (ABCL). La frecuencia de eventos adversos es generalmente menor en las variantes lipídicas. En la actualidad, el uso de la anfotericina B se limita principalmente a los casos intolerantes o resistentes a los triazoles. Sin embargo, la AmBd intratecal puede seguir administrándose en pacientes con meningitis coccidioidea o en el primer trimestre del embarazo para evitar los posibles efectos teratogénicos de los triazoles[14,15].

2 . Fluconazol

Probablemente el fármaco más usado debido a su tolerabilidad, a pesar de las recurrencias documentadas con esta medicina. La dosis recomendada es de 400 mg/día, pero se han usado hasta 1200 mg diarios. La toxicidad es modesta pero puede ser problemática. Es frecuente la toxicidad ectodérmica, incluida la sequedad de labios, piel, ojos y narinas anteriores (epistaxis)[16]. También produce artralgias focales o difusas pueden confundirse con las de la enfermedad primaria (reumatismo desértico). El fluconazol puede causar cefalea, que suele ser leve pero puede ser persistente, por lo que puede confundirse con la meningitis coccidioidal. Esto puede distinguirse definitivamente mediante punción lumbar. Otra preocupación con todos los azoles es la cuestión de la hepatotoxicidad y la hepatitis inducida por fármacos. El fluconazol causa transaminitis, pero muy raramente provoca hepatitis inducida por fármacos o la muerte[17].

3. Itraconazol

Hay presentaciones de cápsulas y solución oral, y las dos son efectivas. La dosis recomendada oscila entre 400 a 600 mg/ día. Las recurrencias son

menores que con fluconazol[18,19]. En un estudio que comparó fluconazol con itraconazol en el tratamiento de coccidioidomicosis no meníngea, se evidenció mayor efectividad de itraconazol cuando hubo compromiso esquelético, pero no hubo diferencia significativa luego de ocho meses de observación. Sin embargo, la ventaja de itraconazol fue significativamente mejor luego de doce meses de tratamiento. Los efectos secundarios incluyen la retención de sodio y la disminución de la contractilidad cardiaca. Por lo tanto, en el VFI, generalmente nos esforzamos por no utilizar este fármaco en personas con mayor riesgo de insuficiencia cardíaca.

4. Voriconazol

Es un fármaco efectivo en el tratamiento de esta enfermedad, no obstante, solo existen reportes de casos en la literatura y un estudio muy limitado como para poder recomendar su uso[20,21]. Este fármaco se ha utilizado para rescatar a los individuos a los que les fallaba el fluconazol. La dosis recomendada de Voriconazol es de 200 mg por vía oral cada 12 horas.

5. Posaconazol

Fármaco promisorio para el tratamiento de coccidioidomicosis, sin embargo, solo hay un estudio de 20 pacientes, siendo necesario un estudio de mayor escala[22]. Los efectos secundarios incluyen hipopotasemia e hipertensión basada en un efecto similar al de la aldosterona. La dosis recomendada es de 200 mg cuatro veces por día, o 400 mg dos veces al día.

6. Isavuconazol

A pesar su actividad in vitro en contra de *Coccidioides spp.*, no existe suficiente evidencia para recomendarlo como un fármaco para esta enfermedad. El fármaco se ha utilizado preferentemente debido a su tolerabilidad y eficacia en los últimos 5 años en todas las formas de infección, en particular cuando ha fracasado el fluconazol. La dosis aprobada por la FDA es de 372 mg cada 24 horas[23,24].

IV - Herramientas para el diagnóstico de la coccidioidomicosis

El diagnóstico de la coccidioidomicosis se basa inicialmente en la sospecha clínica y en una buena anamnesis del paciente. Una historia de viajes o residencia en áreas endémicas provee una importante clave para el diagnóstico, que puede retrasarse respecto de viajeros a zonas endémicas cuando los médicos tratantes no están familiarizados con la enfermedad[25].

Los hallazgos en las radiografías de tórax y otros estudios de imágenes orientan hacia la patología, pero en todos los casos es necesario recurrir al diagnóstico microbiológico. Los especímenes clínicos que se utilizan para el diagnóstico pueden ser de origen respiratorio, aunque puede utilizarse cualquier tipo de muestra dependiendo del cuadro clínico y de las lesiones que presente el paciente[9].

Diagnóstico clásico

El examen microscópico de los materiales clínicos en fresco con el agregado de hidróxido de potasio (KOH) 10%-20% o calcoflúor así como las preparaciones histológicas fijadas e incluidas en parafina permiten observar las características esférulas de diferente tamaño, con paredes gruesas en cuyo interior pueden o no observarse las endosporas[26]. La observación de esférulas con endosporas es patognomónica, sin embargo, a veces en materiales respiratorios se puede observar micelio en los estudios citológicos e histológicos. Este hecho puede dificultar el diagnóstico, puesto que al no observarse las típicas esférulas de *Coccidioides spp.* se puede incurrir en un diagnóstico erróneo de aspergilosis u otras micosis producidas por hongos miceliales monomorfos[27].

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

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

y en cualquier medio de cultivo utilizado en los laboratorios de microbiología. Independiente de la temperatura de incubación (25ºC o 37ºC) se observa desarrollo de un micelio tabicado blanquecino grisáceo. La presencia de artroconidios en forma de barril, de pared gruesa, de 2,5-4,3 x 3-8 µm, libres o intercalados por una célula vacía a lo largo de la hifa se observa después de cinco a diez días de crecimiento y permite la identificación del hongo. La identificación de género se realiza por medio conversión dimorfa en medios especiales o pruebas de exoantígeno[28].

Los clínicos deben notificar al laboratorio cuando se sospecha de coccidioidomicosis para asegurar que se sigan prácticas de bioseguridad apropiadas (manipulación en una cabina de seguridad biológica de tipo II) . Los cultivos deben ser manejados en nivel 3 de bioseguridad (BSL3), que en general se encuentran en laboratorios de referencia[29].

Las pruebas serológicas son útiles para diagnosticar y monitorear el curso de la enfermedad. Los anticuerpos IgM (aglutininas) pueden aparecer inicial- mente después de la primera semana y hasta la tercera semana (92%) del inicio del cuadro[26]. Los anticuerpos mediados por IgG (fijadores del complemento) aparecen más tarde, a partir de la segunda o tercera semana del inicio de los síntomas y persisten por meses. La prueba serológica más utilizada es la inmunodifusión radial que es rápida, segura, económica, sencilla y permite diagnosticar el 90% de los casos de coccidioidomicosis, pero la sensibilidad es más baja en pacientes con SIDA. Como método alternativo de diagnóstico la detección de anticuerpos posee un grado de evidencia AII según las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)[30].

Se ha desarrollado un nuevo ensayo de flujo lateral de 20 minutos para la detección de anticuerpos contra *Coccidioides spp.* que ha sido comparado con estos métodos serológicos clásicos. Los resultados de algunos estudios muestran una sensibilidad del 100% (IC95%: 91,1 - 100) y una especificidad del 76,92% (IC95%: 63,2 - 87,5) en comparación con el método de referencia, con valor predictivo positivo del 76,92% y el valor predictivo negativo del 100%. Las pruebas disponibles son cada vez más cómodas, fáciles de utilizar y, por tanto, de repetir si es necesario, incluso en pruebas secuenciales, y ofrecen resultados rápidos[31-33].

Diagnóstico Molecular

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

Los marcadores más utilizados en el diagnóstico e identificación molecular de *Coccidioides spp.* es un fragmento del gen que codifica para el antígeno rico en prolina (Ag2/PRA) y la región ITS del ADNr. Para la detección de la región correspondiente al gen Ag2/PRA PCR-anidada y PCR en tiempo real, mientras que para la detección de ITS se utilizan la PCR clásica asociada a secuenciación y la PCR en tiempo real[34,35]. Por el momento, los métodos moleculares no son una alternativa válida para detectar presencia de ADN de *Coccidioides* a partir de materiales clínicos ya que su grado de evidencia es BIII; sin embargo, la secuenciación del gen Ag2/PRA4 y de la región ITS demostraron ser útiles para identificar las especies de *Coccidioides* a partir de cultivos[36].

V - Tratamiento

Tabla 1. Tratamiento de las diferentes formas clínicas de coccidioidomicosis

Forma clínica	Tratamiento primario	Comentarios
Primaria pulmonar: pacientes con bajo riesgo de pasar a enfermedad persistente o de complicarse	Generalmente no está recomendado, tratar si existe fiebre, pérdida de peso o fatiga. No se resuelve en varias semanas a dos meses, ver abajo.	Esta situación es común en áreas endémicas.
Enfermedad pulmonar con alto riesgo de diseminación o complicaciones: se recomienda tratamiento en: • inmunosuprimidos, postrasplante, malignidad hematológica o terapias (esteroides, antagonistas de TNF-α); • embarazo 3er trimestre; • diabetes mellitus; • títulos de AC de fijación del complemento >1:16; • infiltrados pulmonares importantes;	Severidad moderada o ligera: • itraconazol solución 200 mg, po bid; • fluconazol 400 mg po q 24h durante tres a seis meses. Enfermedad severa diseminada o localizada: anfotericina B 0,6-1 mg/kg/día durante siete días, luego 0,8 mg días alternos o anfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/ día IV o anfotericina B complejo lipídico 5 mg/kg/día IV, hasta la mejoría clínica (usualmente varias semanas o más en enfermedad diseminada) seguida de itraconazol o fluconazol por lo menos durante un año.	Curación de 0 a 70% con anfotericina B, la respuesta a azoles es similar. Itraconazol es ligeramente mejor en infección ósea.[22] La recurrencia después de tratamiento es de 40%, más frecuente si el título de fijación del complemento es ≥1:256 al inicio del tratamiento. El seguimiento de los títulos de fijación del complemento es importante al terminar el tratamiento. Si suben, debe reiniciarse el tratamiento. Posaconazol ha sido exitoso en 73% de los pacientes con coccidioidomicosis no meníngea resistente al tratamiento, no es terapia de primera línea.[25]

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

1 - Tratamiento de la coccidioidomicosis pulmonar

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

El tratamiento antifúngico en estas formas se indica en los siguientes casos[14,37]:

1. Paciente que presenta factores de riesgo subyacentes (por ejemplo, infección por VIH, trasplante de órganos, esteroides en dosis altas o el uso de inhibidores de factores de necrosis tumoral).
2. Evidencia de infección severa.
3. Diagnóstico de la enfermedad activa durante el tercer trimestre de embarazo o en el posparto.

Durante el embarazo, la anfotericina B es el tratamiento de elección, debido al efecto teratogénico de los triazoles[38].

A pesar de que las opiniones varían, al analizar los criterios más importantes de severidad, los indicadores más comúnmente considerados para dar tratamiento son: pérdida de peso >10% del peso corporal; sudores nocturnos severos persistentes por más de tres semanas; infiltrado pulmonar con compromiso de 50% de un pulmón o varios segmentos de ambos pulmones; adenopatía hiliar prominente o persistente; concentración de anticuerpos mayor a 1:16 por fijación de complemento (FC) en un laboratorio de referencia o un título equivalente; falta de respuesta a las pruebas para antígenos a *Coccidioides* (coccidioidina); incapacidad de trabajar o síntomas que persistan por más de dos meses. Las personas descendientes de africanos o filipinos tienen una mayor probabilidad de diseminación, por lo tanto, se debe considerar este factor (B-III). El tratamiento recomendado consiste en el uso de azoles con las dosis recomendadas por un período de tres a seis meses[14].

Neumonía difusa: cuando existen infiltrados reticulonodulares o miliares producidos por la coccidioidomicosis, se debe descartar la presencia de inmunodeficiencia subyacente. La terapia se inicia usualmente con anfotericina B. Suelen requerir varias semanas de tratamiento para lograr una mejoría franca. Una vez estabilizado el paciente, se debe rotar el tratamiento a azoles por vía oral (B-III). El tiempo de tratamiento total es de por lo menos un año y, en pacien- tes con inmunodeficiencia persistente, debe continuarse profilaxis secundaria. Debido a que la neumonía difusa en coccidioidomicosis es, generalmente, manifestación de fungemia, se deben evaluar los pacientes para descartar otros focos extrapulmonares que re- quieran tratamiento (A-III)[14].

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

Cavidad pulmonar: las cavidades pulmonares se desarrollan en aproxi- madamente 5% de los pacientes después de la neumonía aguda.

Estas son típicamente solitarias, cerca de la pleura, con pare- des delgadas. Los pacientes son generalmente asintomáticos y, aproximadamente, la mitad se resuelven después de dos años. A veces pueden producir tos, dolor de pecho y hemoptisis. En algunos casos, se puede desarrollar dentro de la cavidad un micetoma o "bola de hongos". Las rupturas de las cavidades periféricas al espacio pleural son poco frecuentes. Esta complicación produce neumotórax espontáneo. Radiológicamente se puede observar líquido en el espacio pleural, que puede ser un signo diferencial.

2. Tratamiento de la coccidioidomicosis diseminada sin compromiso del SNC

Se recomienda tratamiento inicial con triazoles por vía oral, fluconazol o itraconazol (A-II). La dosis utilizada a partir de estudios es de 400 mg al día de, itraconazol o fluconazol. Algunos expertos recomiendan dosis más altas de 2000 mg/día de fluconazol y de 800 mg/día de itraconazol (B-III). La anfotericina B se recomienda como alternativa, cuando las lesiones empeoran

rápidamente y están en áreas particularmente críticas como la columna vertebral (B-III). La dosis de anfotericina B deoxicolato es la misma que para la neumonía por Coccidioides, pero de mayor duración. Se puede considerar las formulaciones lipídicas en casos de toxicidad de la anfotericina B deoxicolato. Son seguras y tienen menor nefrotoxicidad.

En algunos reportes se ha utilizado la combinación de anfotericina B y azoles en pacientes con infección severa, diseminada, progresiva o con falta de respuesta a monoterapia. Si bien la combinación de antifúngicos puede ser de utilidad, hay reportes en el tratamiento de otras micosis en los que se observó antagonismo, situación evidenciada in vitro con *Coccidioides spp.*[39].

El desbridamiento quirúrgico es una herramienta ocasionalmente importante en el tratamiento. Se indica ante la existencia de abscesos grandes y progresivos, presencia de secuestros óseos, inestabilidad de columna y cuando hay compromiso de órganos críticos (derrame pericárdico) o abscesos epidurales.

3. Tratamiento de la coccidioidomicosis del sistema nervioso central

La terapia con fluconazol es el tratamiento más utilizado, la dosis es de 400 mg/día. Algunos expertos comienzan el tratamiento con dosis de 800 a 1000 por día (B-III)[40]. Hay reportes del uso de itraconazol en dosis de 400-600 mg por día, con buenos resultados. Respecto el uso de anfotericina B, en algunas publicaciones previas a la aparición de fluconazol se la utilizaba como tratamiento inicial, debido a la posibilidad de que las respuestas iniciales fueran más rápidas. La cantidad indicada varía entre 0,1 y 1,5 mg por dosis, comenzando con dosis bajas con aumento diario o semanalmente limitado por la tolerancia. Entre las complicaciones, se describen la hidrocefalia, que siempre requiere la descompresión por medio de derivación de LCR. La vasculitis con isquemia, infartos y hemorragias son las complicaciones más graves y, en tales circunstancias, el uso de esteroides es controvertido[41].

4. Tratamiento de la coccidioidomicosis diseminada en pacientes con SIDA

Todos los pacientes con VIH y linfocitos CD4+ >250 células/µl con coccidioidomicosis activa deben ser tratados. La terapia debe mantenerse siempre

que el recuento de CD4 sea >250 células/µl[40]. Se puede considerar suspender el tratamiento cuando hay incremento del valor de los CD4 y hay evidencia clínica de buen control de la infección. En los pacientes que han sufrido meningitis, el tratamiento debe continuar de por vida.

5. Profilaxis

La profilaxis de coccidioidomicosis diseminada con antifúngicos en pacientes con VIH/SIDA que viven en áreas endémicas no ha demostrado efectividad. Profilaxis de coccidioidomicosis diseminada en pacientes trasplantados: el riesgo de coccidioidomicosis en pacientes con trasplantes de órganos sólidos que viven en zonas endémicas es del 4% al 9%[42]. Generalmente, las infecciones suceden en el primer año postrasplante, con alto riesgo de diseminación y alta mortalidad. Hay evidencia de que una prueba serológica positiva antes del trasplante, o historia de coccidioidomicosis, ameritan el uso de fluconazol, con buenos resultados[43].

Monitoreo del tratamiento

Durante el tratamiento con azoles, se controlan periódicamente la fórmula leucocitaria, la y las pruebas de función hepática. Es primordial prestar atención a la hipopotasemia, la anemia, la desnutrición y el control de la glucosa. No hay datos que demuestren que la monitorización de fármacos terapéuticos sea un complemento. Sin embargo, se la considera que es útil debido a las variaciones sustanciales en la absorción y el metabolismo de todos los azoles ademas es una herramienta para evaluar la adherencia en el contexto de la falta de respuesta terapéutica.

Nuevos antifúngicos

La nikomicina (*nikkomyzin Z*) es un agente antifúngico que inhibe la síntesis de quitina. Se observaron resultados prometedores en un estudio de fase II en perros con MC. Sin embargo, no se dispone de ensayos clínicos bien diseñados que confirmen su eficacia y perfil de seguridad en pacientes con CM[37].

Olorofim es un nuevo antimitótico perteneciente a la clase de los ortomídicos que se dirige a la inhibición de la síntesis de pirimidina. Presenta una buena actividad in vitro contra *Coccidioides spp.* y un modelo murino; además, resultó

ser superior al fluconazol, lo que suscitó nuevas expectativas[44].

Se han realizado esfuerzos considerables para desarrollar vacunas que prevengan la infección por CM en humanos y animales. Una posibilidad es utilizar microorganismos vivos atenuados o inactivados, pero esta estrategia ha dado malos resultados. La vacuna Δcps1 proporcionó resultados satisfactorios para uso veterinario y tiene potencial para ser explorada en huéspedes humanos. Esta vacuna interrumpe la maduración de las esférulas y afecta a la adaptación tisular de los hongos[45].

Las exposiciones accidentales en el laboratorio convierten a *Coccidioides* en la principal causa de infecciones fúngicas clínicas adquiridas en el laboratorio. Estas infecciones pueden ocurrir en laboratorios fuera de áreas endémicas donde el agente etiológico es inesperado en los especímenes enviados. Enfatizamos aquí la prevención y el abordaje de un accidente de laboratorio para minimizar el riesgo de exposición del personal de laboratorio y de las áreas adyacentes[46].

Las recomendaciones ante una exposición accidental son:

1. Obtener rápidamente suero basal y lo almacenen para que un laboratorio con experiencia pueda realizar pruebas de anticuerpos *Coccidioides*. También deberían utilizar las pruebas cutáneas coccidioidales si estuviesen disponibles. Estos resultados identificarán a las personas con exposición previa y estas personas tendrán un riesgo menor.
2. Algunos expertos recomiendan que todas las personas no embarazadas que se consideren expuestas reciban una dosis terapéutica de itraconazol o fluconazol (400 mg diarios por vía oral, para adultos) durante 6 semanas, como profilaxis. Esta recomendación de profilaxis en el marco de una exposición en laboratorio está relacionada con los riesgos de inhalar, a corta distancia de una fuente puntual, un inóculo posiblemente artificial. Los beneficios de tal enfoque profiláctico no han sido probados. Una trabajadora de laboratorio embarazada expuesta representa un caso especial, ya que los azoles son teratogénicos y el embarazo es una situación de alto riesgo para la coccidioidomicosis.

3. Los individuos expuestos a especies de *Coccidioides* en el laboratorio deben ser seguidos durante un mínimo de 6 semanas (que incluye el periodo de incubación de la infección coccidioidea; 1-4 semanas), se debe considerar continuar el control prolongado durante varios meses a partir de entonces dependiendo de las circunstancias (por ejemplo, inmunosupresión o enfermedad pulmonar no subyacente en la persona expuesta). Los individuos que desarrollen síntomas compatibles con coccidioidomicosis deben ser evaluados por un clínico y éste debe ser informado de la posible exposición a Coccidioides. Esto garantiza que la coccidioidomicosis se tenga en cuenta en el diagnóstico diferencial y que se realicen las pruebas diagnósticas adecuadas.

Bibliografía

1. *Marsden-Haug N, Hill H, Litvintseva AP, Engelthaler DM, Driebe EM, Roe CC, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coccidioides immitis identified in soil outside of its known range - Washington, 2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014 May 23;63(20):450. PMID: 24848217; PMCID: PMC4584917.*
2. *Fisher MC, Koenig GL, White TJ, Taylor JW. Molecular and phenotypic description of Coccidioides posadasii sp. nov., previously recognized as the non-California population of Coccidioides immitis. Mycologia. 2002 Jan-Feb;94(1):73-84. PMID: 21156479.*
3. *Laniado-Laborín R, Arathoon EG, Canteros C, Muñiz-Salazar R, Rendon A. Coccidioidomycosis in Latin America. Med Mycol. 2019 Feb 1;57(Supplement_1):S46-S55. doi: 10.1093/mmy/myy037.*
4. *Canteros CE, Vélez H A, Toranzo AI, Suárez-Alvarez R, Tobón O Á, Jimenez A Mdel P, Restrepo M Á. Molecular identification of Coccidioides immitis in formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissues from a Colombian patient. Med Mycol. 2015 Jun;53(5):520-7. doi: 10.1093/mmy/myv019.*
5. *Negroni R. Historia del descubrimiento de la coccidioidomicosis. Rev argent dermatol [Internet]. 2011 [citado 21 de agosto de 2023]; Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2011000300001*
6. *CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Valley fever (Coccidioidomycosis) Statistics. CDC 2019. Disponible en: https://www.cdc.gov/fungal/diseases/coccidioidomycosis/statistics.html*
7. *Kolivras KN, Comrie AC. Modeling valley fever (coccidioidomycosis) incidence on the basis of climate conditions. Int J Biometeorol. 2003 Mar;47(2):87-101. doi: 10.1007/s00484-002-0155-x.*
8. *Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA. Coccidioidomycosis. Infect Dis Clin North Am. 2003 Mar;17(1):41-57, viii. doi: 10.1016/s0891-5520(02)00040-5.*
9. *Johnson RH, Sharma R, Kuran R, Fong I, Heidari A. Coccidioidomycosis: a review. J Investig Med. 2021 Feb;69(2):316-323. doi: 10.1136/jim-2020-001655. Erratum in: J Investig Med. 2021 Dec;69(8):1486.*
10. *Ampel NM, Ryan KJ, Carry PJ, Wieden MA, Schifman RB. Fungemia due to Coccidioides immitis. An analysis of 16 episodes in 15 patients and a review of the literature. Medicine (Baltimore). 1986 Sep;65(5):312-21. PMID: 3528738.*
11. *Heaney AK, Head JR, Broen K, Click K, Taylor J, Balmes JR, Zelner J, Remais JV. Coccidioidomycosis and COVID-19 Co-Infection, United States, 2020. Emerg Infect Dis. 2021;27(5):1266-1273. doi: 10.3201/eid2705.204661.*
12. *Huff D, Ampel NM, Blair JE. Coccidioidomycosis and COVID-19 Infection. An Analysis from a Single Medical Center Within the Coccidioidal Endemic Area. Mycopathologia. 2022;187(2-3):199-204. doi: 10.1007/s11046-022-00629-6.*
13. *Drutz DJ, Catanzaro A. Coccidioidomycosis. Part I. Am Rev Respir Dis. marzo de 1978;117(3):559-85.*

14. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Geertsma F, Hoover SE, et al. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guideline for the Treatment of Coccidioidomycosis. Clin Infect Dis. 2016 Sep 15;63(6):e112-46. doi: 10.1093/cid/ciw360.
15. Stevens DA. Coccidioidomycosis. N Engl J Med. 1995 Apr 20;332(16):1077-82. doi: 10.1056/NEJM199504203321607. PMID: 7898527.
16. Brewer AC, Huber JT, Girardo ME, Kosiorek HE, Burns MW, Stewart TD, Blair JE. Cutaneous effects associated with fluconazole in patients treated for coccidioidomycosis. Int J Dermatol. 2019 Feb;58(2):250-253. doi: 10.1111/ijd.14238.
17. Fluconazol. En: LiverTox: información clínica y de investigación sobre lesiones hepáticas inducidas por fármacos [Internet]. Bethesda (MD): Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales; 2012-. fluconazol. [Actualizado el 21 de mayo de 2017]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548300/
18. Tucker RM, Denning DW, Arathoon EG, Rinaldi MG, Stevens DA. Itraconazole therapy for nonmeningeal coccidioidomycosis: clinical and laboratory observations. J Am Acad Dermatol. 1990 Sep;23(3 Pt 2):593-601. doi: 10.1016/0190-9622(90)70261-f.
19. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, Johnson RH, Williams PL, Mirels LF, et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis. A randomized, double-blind trial. Mycoses Study Group. Ann Intern Med. 2000 Nov 7;133(9):676-86. doi: 10.7326/0003-4819-133-9-200011070-00009.
20. Freifeld A, Proia L, Andes D, Baddour LM, Blair J, Spellberg B, et al. Voriconazole use for endemic fungal infections. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Apr;53(4):1648-51. doi: 10.1128/AAC.01148-07.
21. Prabhu RM, Bonnell M, Currier BL, Orenstein R. Successful treatment of disseminated nonmeningeal coccidioidomycosis with voriconazole. Clin Infect Dis. 2004 Oct 1;39(7):e74-7. doi: 10.1086/424019.
22. Catanzaro A, Cloud GA, Stevens DA, Levine BE, Williams PL, Johnson RH, Rendon A, Mirels LF, Lutz JE, Holloway M, Galgiani JN. Safety, tolerance, and efficacy of posaconazole therapy in patients with nonmeningeal disseminated or chronic pulmonary coccidioidomycosis. Clin Infect Dis. 2007 Sep 1;45(5):562-8. doi: 10.1086/519937.
23. Kovanda LL, Sass G, Martinez M, Clemons KV, Nazik H, Kitt TM, et al. Efficacy and Associated Drug Exposures of Isavuconazole and Fluconazole in an Experimental Model of Coccidioidomycosis. Antimicrob Agents Chemother. 2021 May 18;65(6):e02344-20. doi: 10.1128/AAC.02344-20.
24. Heidari A, Quinlan M, Benjamin DJ, Laurence B, Mu A, Ngai T, et al. Isavuconazole in the Treatment of Coccidioidal Meningitis. Antimicrob Agents Chemother. 2019 Feb 26;63(3):e02232-18. doi: 10.1128/AAC.02232-18.
25. Panackal AA, Hajjeh RA, Cetron MS, Warnock DW. Fungal infections

among returning travelers. Clin Infect Dis. 2002 Nov 1;35(9):1088-95. doi: 10.1086/344061.

26. *Wheat LJ. Approach to the diagnosis of the endemic mycoses. Clin Chest Med. 2009 Jun;30(2):379-89, viii. doi: 10.1016/j.ccm.2009.02.011.*
27. *Muñoz-Hernández B, Martínez-Rivera MA, Palma Cortés G, Tapia-Díaz A, Manjarrez Zavala ME. Mycelial forms of Coccidioides spp. in the parasitic phase associated to pulmonary coccidioidomycosis with type 2 diabetes mellitus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008 Sep;27(9):813-20. doi: 10.1007/s10096-008-0508-4.*
28. *Gastélum-Cano JM, Dautt-Castro M, García-Galaz A, Felix-Murray K, Rascón-Careaga A, Cano-Rangel MA, Islas-Osuna MA. The clinical laboratory evolution in coccidioidomycosis detection: Future perspectives. J Mycol Med. 2021 Sep;31(3):101159. doi: 10.1016/j.mycmed.2021.101159.*
29. *Richardson J, Barkley WE, Richmond DJ, Mckinney RW. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 5th edition. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Centers for Disease Control and Prevention. National Institutes of Health. HHS Publication No. (CDC) 21-1112, Revised December 2009; pp438.*
30. *Ayats J, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Quindós G, Sánchez F, García-Rodríguez J, et al; Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). Recomendaciones sobre el diagnóstico de la enfermedad fúngica invasora de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2010 [Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC) guidelines for the diagnosis of invasive fungal infections. 2010 update]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011 Jan;29(1):39.e1-15. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2010.08.005.*
31. *Schlacks S, Vishkautsan P, Butkiewicz C, Shubitz L. Evaluation of a commercially available, point-of-care Coccidioides antibody lateral flow assay to aid in rapid diagnosis of coccidioidomycosis in dogs. Med Mycol. 2020 Apr 1;58(3):328-332. doi: 10.1093/mmy/myz067. PMID: 31212311.*
32. *Caceres DH, Lindsley MD. Comparison of Immunodiagnostic Assays for the Rapid Diagnosis of Coccidioidomycosis in Dogs. J Fungi (Basel). 2022 Jul 13;8(7):728. doi: 10.3390/jof8070728. PMID: 35887483; PMCID: PMC9317878.*
33. *Stevens DA, Martinez M, Sass G, Pappagianis D, Doherty B, Kutsche H, McGuire M. Comparative Study of Newer and Established Methods of Diagnosing Coccidioidal Meningitis. J Fungi (Basel). 2020 Aug 4;6(3):125. doi: 10.3390/jof6030125.*
34. *Vucicevic D, Blair JE, Binnicker MJ, et al. The Utility of Coccidioides Polymerase Chain Reaction Testing in the Clinical Setting. Mycopathologia. 2010;170(5):345-351. doi:10.1007/s11046-010-9327-0.*
35. *Johnson SM, Carlson EL, Pappagianis D. Coccidioides species determination: does sequence analysis agree with restriction fragment length polymorphism?*

Mycopathologia. 2015 Jun;179(5-6):373-9. doi: 10.1007/s11046-014-9857-y.

36. *Johnson SM, Simmons KA, Pappagianis D. Amplification of coccidioidal DNA in clinical specimens by PCR. J Clin Microbiol. 2004 May;42(5):1982-5. doi: 10.1128/JCM.42.5.1982-1985.2004.*
37. *Williams SL, Chiller T. Update on the Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Coccidioidomycosis. J Fungi (Basel). 2022 Jun 25;8(7):666. doi: 10.3390/jof8070666.*
38. *Bercovitch RS, Catanzaro A, Schwartz BS, Pappagianis D, Watts DH, Ampel NM. Coccidioidomycosis during pregnancy: a review and recommendations for management. Clin Infect Dis. 2011 Aug;53(4):363-8. doi: 10.1093/cid/cir410.*
39. *Park DW, Sohn JW, Cheong HJ, Kim WJ, Kim MJ, Kim JH, Shin C. Combination therapy of disseminated coccidioidomycosis with caspofungin and fluconazole. BMC Infect Dis. 2006 Feb 15;6:26. doi: 10.1186/1471-2334-6-26.*
40. *Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. Practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2000 Apr;30(4):658-61. doi: 10.1086/313747.*
41. *Williams PL. Coccidioidal meningitis. Ann N Y Acad Sci. 2007 Sep;1111:377-84. doi: 10.1196/annals.1406.037. Epub 2007 Mar 15. PMID: 17363442.*
42. *Truong CN, Nailor MD, Walia R, Cherrier L, Nasar A, Goodlet KJ. Universal Lifelong Fungal Prophylaxis and Risk of Coccidioidomycosis in Lung Transplant Recipients Living in an Endemic Area. Clin Infect Dis. 2022 Jun 10;74(11):1966-1971. doi: 10.1093/cid/ciab752. PMID: 34463704.*
43. *Nanayakkara DD, Blodget E. Coccidioidomycosis in solid organ transplant recipients. Curr Opin Organ Transplant. 2019 Aug;24(4):465-468. doi: 10.1097/MOT.0000000000000668. PMID: 31192818.*
44. *Wiederhold NP, Najvar LK, Jaramillo R, Olivo M, Birch M, Law D, Rex JH, Catano G, Patterson TF. The Orotomide Olorofim Is Efficacious in an Experimental Model of Central Nervous System Coccidioidomycosis. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Aug 27;62(9):e00999-18. doi: 10.1128/AAC.00999-18.*
45. *Galgiani JN, Shubitz LF, Orbach MJ, Mandel MA, Powell DA, Klein BS, et al. Vaccines to Prevent Coccidioidomycosis: A Gene-Deletion Mutant of Coccidioides Posadasii as a Viable Candidate for Human Trials. J Fungi (Basel). 10 de agosto de 2022;8(8):838.*
46. *Baron EJ, Miller JM. Bacterial and fungal infections among diagnostic laboratory workers: evaluating the risks. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008 Mar;60(3):241-6. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2007.09.016.*

Capítulo 12 - Pneumocistosis

Dra. Claudia Frola
Fundación Huésped,
Hospital Juan A. Fernández,
Buenos Aires, Argentina

Dr. Fernando Riera
Sanatorio Allende,
Hospital Córdoba,
Universidad Nacional de Córdoba,
Córdoba, Argentina .

Dr. Silvio Vega
University of South Florida Campus Panamá;
University of Arizona, Tucson.

Prioridad crítica en la Clasificación de la Organización Mundial para la Salud.



Pneumocystis jirovecii

Introducción

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

I. Antecedentes históricos

Pneumocystis se identifica como patógeno humano en la década del 40 cuando se observó en pulmones de un adulto y dos niños desnutridos afectados con neumonitis de células plasmáticas. Para 1952, Vanec y Jirovec reportan cuadros de neumonía de células plasmáticas intersticiales en niños desnutridos.

A mediados del siglo XX, *Pneumocystis* fue reconocido como la causa de

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

El agente fue denominado *Pneumocystis jirovecii* (Pj), en honor a Otto Jirovecii, quien lo identificó como una especie exclusiva en humanos y pudo diferenciarlo de *Pneumocystis carinii* (reconocido por Antonio Carinii) que infecta ratas. En la actualidad la neumonía por Pj puede observarse en otros pacientes inmunosuprimidos, como pacientes trasplantados, oncológicos y que utilizan inmunosupresores. También se ha observado como colonizador de una amplia gama de pacientes, incluso trabajadores de la salud, aspecto que requiere consideraciones para evitar la transmisión[1]. A pesar de ser reconocido como productor de enfermedad en huéspedes inmunocomprometidos, su patogénesis no está claramente establecida.

II. Biología celular

Estudios filogenéticos han permitido identificar a *Pneumocystis* como un hongo[2-4]. Las características propias que diferencian a *Pneumocystis* de otros hongos son:

- Especificidad de especie. *P. jirovecii*, únicamente infecta humanos.
- Ausencia de ergosterol en su pared celular, lo que hace que *P. jirovecii* sea resistente a los antifúngicos comunes (azoles y anfotericina B). Estudios genómicos han demostrado la ausencia de genes enzimáticos que participan de la biosíntesis del ergosterol y se ha demostrado que el colesterol es el esterol más importante de su pared.
- Pleomorfismo de pared frágil en su forma trófica, a diferencia de las paredes rígidas de otros hongos. En los componentes de la pared

se han encontrado varias glicoproteínas, sin embargo, en el quiste solo se encuentran ß-D-glucanos. Las cadenas de mananos y la quitina, no se han observado en *Pneumocystis*.

- Difícil de cultivar in vitro. Probablemente, esto se debe a su interacción específica con el hospedero, que le permite obtener algunos nutrientes en esta relación, fenómenos estos que requieren de más estudios para ser entendidos en su complejidad[2,3].

Ciclo de vida

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

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

Reconociendo que estas denominaciones vienen por su hallazgo inicial como parásito, la forma trófica, representa el estado de levadura en los hongos, mientras la forma quística son los ascos (esporas) de los *Ascomycetos*.

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

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

III. Transmisión

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

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

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

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

El establecimiento de la enfermedad es determinado por el balance de la exposición a la carga infecciosa y la inmunidad del hospedero, o el estatus inmunológico del hospedero en el caso de la reactivación del paciente colonizado[10]. De esta forma, la enfermedad puede presentarse por infección, reactivación o ambas.

IV. Epidemiología

La infección afecta generalmente a individuos con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. Un importante grupo de riesgo son las personas que viven con VIH, pero en los últimos años la población no VIH es un problema creciente; incluyendo los pacientes con uso de esteroides[11,12].

- Personas que viven con VIH: *P. jirovecii* afecta en general a individuos que desconocen su serología para VIH, que no buscan atención médica, y que no cumplen o responden al TARV o profilaxis para *Pneumocystis*. Se estima que afecta anualmente a más de 400.000 personas con VIH/SIDA, con una mortalidad de 14%.[11] En Estados Unidos de América el porcentaje de personas que viven con VIH dados de alta hospitalaria con PCP disminuyó del 31% al inicio de la epidemia de VIH, al 9% en los años posteriores a la introducción del TARV.[13] En Latinoamérica la frecuencia de PCP en pacientes VIH positivos oscila entre 6%-55%, porcentaje variable entre los diferentes países según tasas de diagnóstico de la infección VIH y el acceso al TARV.[14]
- Personas VIH negativas: Este grupo se ha incrementado en los últimos años[11.] Se incluyen aquí a individuos con cáncer (más específicamente neoplasias malignas hematológicas), trasplantados de células hematopoyéticas o de órganos sólidos, en tratamiento por ciertas afecciones inflamatorias o reumatológicas, o afecciones que afecten a la inmunidad mediada por células[12]. En el mundo se estima que anualmente afecta a 100.000 personas y con una mortalidad del 50%.[11] La mortalidad estaría relacionada a la mayor respuesta inflamatoria que el huésped desarrolla ante la presencia de *Pneumocystis*.[15] Las medicaciones asociadas con riesgo incrementado son el uso de glucocorticoides en el mes previo de la neumonía y otros inmunosupresores[16-18].

V. Diagnóstico

Manifestaciones Clínicas

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

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

Forma asintomática

Más frecuente en personas sin infección por VIH en comparación con aquellos que presentan esta inmunodeficiencia y la ausencia de clínica se describe como un factor predictor independiente de mortalidad[18,10].

Tabla 1: Diferencias en la presentación clínica de PCP entre personas con y sin infección por VIH

	VIH (+)	VIH (-)
Enfermedad marcadora de la enfermedad subyacente	SI	Generalmente no
Uso de corticoesteroides previo al diagnóstico de PCP	No	Si
Presentación	Subaguda Progresiva	Aguda
Duración de los síntomas previos al diagnóstico	Prolongada (3 – 5 semanas)	Corta (4 a 5 días)
Hipoxemia	Leve	Frecuentemente severa
Elevación de LDH • Sensibilidad y Especificidad • Niveles	 Elevada Elevado	 Baja Moderados
Líquido del BAL	Elevado número de quistes, pocos neutrófilos	Pocos quistes, muchos neutrófilos.
Mortalidad	17% al 30%	28% al 53% especialmente trasplantados órganos hematopoyéticos

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

Forma pulmonar

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

Aunque los síntomas y signos son inespecíficos, generalmente una triada

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

Forma extrapulmonar

infrecuente y se ha asociado con el uso de profilaxis con pentamidina en aerosol. Puede comprometer cualquier órgano, siendo los ganglios linfáticos el principal sitio extrapulmonar afectado. La vía de diseminación puede ser hematógena, linfática, y también por contigüidad[22].

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

Manifestaciones radiográficas

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

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

Hallazgos de laboratorio clínico

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

- Bajos recuentos de CD4: la incidencia de PCP generalmente se desarrolla en personas con infección por el VIH con recuento de linfocitos T CD4+ por debajo de 200 células/mm^3.[26]
- Oxigenación: la presencia de hipoxemia desencadenada con el ejercicio es altamente sugestivo de un diagnóstico de PCP, principalmente en contexto de VIH.[27] Así mismo de acuerdo al gradiente alvéolo-arterial de oxígeno ($A\text{-}aO_2$) se puede clasificar en leve (PaO_2=70 mmHg o $A\text{-}aO_2$ <35 mmHg), moderada ($A\text{-}aO_2$=35 y <45 mmHg), o grave ($A\text{-}aO_2$ =45 mmHg).[28]
- Lactato deshidrogenasa (LDH): antes de un tratamiento antirretroviral eficaz, el 90% de las personas con infección por VIH con PCP presentaban niveles de LDH aumentados. Actualmente se ha intentado relacionar dichos valores con la sobrevida. En este sentido, un aumento de los niveles de LDH, a pesar del tratamiento adecuado, es un signo desfavorable y puede reflejar la gravedad del cuadro.[19,29] El valor de esta prueba pierde especificidad en los pacientes VIH negativos, donde los valores pueden estar alterados por otros motivos (ej: enfermedad de base)[23].

Diagnóstico Micológico

Métodos Clásicos

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

Tinción con Metenamina de plata. Es la técnica más empleada, la cual tiñe en forma efectiva la pared celular del quiste. La tinción de Giemsa modificada. Se utiliza en la observación de otros estadios del hongo. La sensibilidad de

estas tinciones en el esputo inducido varía entre 50%-55%. La mejor muestra es el lavado broncoalveolar, considerada el "*gold standard*" incrementa la sensibilidad. La utilización de tintes fluorescentes o anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína mejora notablemente la observación del hongo.

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

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

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

Métodos Modernos[31,30,32]

- 1-3 B-D-Glucanos. Es un marcador serológico útil de la infección. Se trata de un polisacárido presente en la pared del hongo que se libera durante su crecimiento. Tiene una sensibilidad de 90%-100%. No es específico, ya que puede encontrarse en la aspergilosis y en algunas candidiasis.
- PCR. Una gran cantidad de métodos de amplificación de material genético están apareciendo para el diagnóstico de *Pneumocystis*. Estos métodos, por supuesto, incrementan la sensibilidad de

la identificación. qPCR permite la identificación y cuantificación de P. jirovecii en muestras respiratorias y sirve para diferenciar colonización de neumonía y monitorear la eficacia terapéutica.

- La detección de anticuerpos específicos contra la gliproteína Msg (Glicoproteína Mayor de Superficie), determina la presencia de infección y permite la especificidad de especie. También se encuentra en individuos sanos colonizados.

VII - Tratamiento y Profilaxis

El tratamiento debe iniciarse ante la sospecha clínica/radiológica en contexto de factores de riesgo conocidos. No se debe esperar hasta tener las pruebas confirmatorias.

En los casos leves el tratamiento se puede realizar de forma ambulatoria por vía oral a menos que el paciente presente intolerancia. No existen grandes diferencias en el tratamiento entre los pacientes con o sin infección por VIH[28,33].

Tratamiento de primera línea para pacientes con o sin infección por VIH es con Trimetoprima-Sulfametoxazol (TMP-SMX) por 21 días.[28]

- Formas leves y moderadas: TMP 15-20 mg/kg/día y SMX 75-100 mg/kg/día cada 8 horas por vía oral (VO).
- Formas graves: TMP 15-20 mg/kg/día y SMX 75-100 mg/kg/día cada 6-8 horas por vía intravenosa (IV) con pasaje a VO ante mejoría clínica.

Regímenes alternativos de tratamiento en personas con alergia a las sulfas.

Si bien los estudios son limitados, se recomienda el empleo de protocolos de desensibilización para aquellos pacientes con PCP y antecedentes de alergia a sulfas, debido a la escasez de alternativas terapéuticas eficaces.

Enfermedad leve a moderada:

- Atovacuona 750 mg cada 12hs por VO.

- TMS 15 mg/kg/día cada 12hs más dapsona 100 mg/día por VO.
- Primaquina 30 mg/día más clindamicina 600 mg cada 8hs por VO.

Enfermedad moderada a grave:

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

Glucocorticoides

La adición de glucocorticoides al tratamiento ha demostrado mejorar los resultados clínicos y la mortalidad en pacientes VIH positivos con enfermedad moderada a grave. En el caso de los pacientes sin infección por el VIH, los datos sobre el uso de corticoides son más limitados.

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

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

La metilprednisona por IV puede administrarse al 75% de la dosis de prednisona si no se tolera la VO.

Las personas con infección por VIH sin TARV deben iniciarla cuando sea posible, dentro de las dos semanas posteriores al diagnóstico de *Pneumocystis* o cuando estén suficientemente estables como para comenzar el tratamiento.

Pautas de profilaxis para inmunocomprometidos

Se recomienda profilaxis primaria a:

- Pacientes con neoplasia maligna y que toman dosis de glucocorticoides mayores de 20 mg diarios durante un mes o más.
- Pacientes que han recibido terapias supresoras de la médula ósea o terapias antineoplásicas.
- Pacientes con trasplante de células hematopoyéticas o de órganos sólidos.

- Personas que viven con VIH con recuentos de CD4 <200 células/mm^3. Considerar a las personas que tienen un porcentaje de células CD4 <14%.

TMP-SMX es el fármaco de primera línea, y se debe administrar 1 comprimido de doble concentración día de por medio o 1 comprimido de simple concentración por VO por día. Las personas que reciben pirimetamina-sulfadiazina para el tratamiento o la supresión de la toxoplasmosis no requieren profilaxis adicional para la PCP.

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

- Dapsona 100 mg/día VO.
- Dapsona 50 mg/día VO con pirimetamina 50 mg más leucovorina 25 mg por VO semanalmente.
- Dapsona 200 mg más pirimetamina 75 mg más leucovorina 25 mg por VO semanalmente.
- Atovacuona 1500 mg/día por VO.
- Atovacuona 1500 mg más pirimetamina 25 mg más leucovorina 10 mg por VO diariamente.
- Pentamidina en aerosol 300 mg mensuales a través del nebulizador Respigard II.

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

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

el efecto beneficioso de prevenir la transmisión de *P. jirovecii* relacionada con la atención médica y el desarrollo de la PCP.[35] (Tabla 3)

Tabla 3. *Pneumocystis jirovecii* en el hospital.

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

Adaptado de: de Boer et al. prevention.Transpl Infect Dis. 2018 Oct;20(5):e 12942.

Bibliografía

1. Calderón Sandubete E, de Armas Rodríguez Y, Capó de Paz V. Pneumocystis jirovecii: cien años de historia [Pneumocystis jirovecii: one hundred years of history]. Rev Cubana Med Trop. 2011 May-Aug;63(2):97-116. Spanish. PMID: 23437517.
2. Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal RNA sequence shows Pneumocystis carinii to be a member of the fungi. Nature. 1988 Aug 11;334(6182):519-22. doi: 10.1038/334519a0.
3. Stringer SL, Stringer JR, Blase MA, Walzer PD, Cushion MT. Pneumocystis carinii: sequence from ribosomal RNA implies a close relationship with fungi. Exp Parasitol. 1989 May;68(4):450-61. doi: 10.1016/0014-4894(89)90130-6.
4. Ma L, Cissé OH, Kovacs JA. A Molecular Window into the Biology and Epidemiology of Pneumocystis spp. Clin Microbiol Rev. 2018 Jun 13;31(3):e00009-18. doi: 10.1128/CMR.00009-18.
5. Skalski JH, Kottom TJ, Limper AH. Pathobiology of Pneumocystis pneumonia: life cycle, cell wall and cell signal transduction. FEMS Yeast Res. 2015 Sep;15(6):fov046. doi: 10.1093/femsyr/fov046.
6. Calderon EJ. Epidemiology of Pneumocystis infection in human. J Mycol Medic 2009 dec; 19(4):270-75. doi: 10.1016/j.mycmed.2009.08.001
7. Nevez G, Chabé M, Rabodonirina M, Virmaux M, Dei-Cas E, Hauser PM, Totet A. Nosocomial Pneumocystis jirovecii infections. Parasite. 2008 Sep;15(3):359-65. doi: 10.1051/parasite/2008153359.
8. Schmoldt S, Schuhegger R, Wendler T, Huber I, Söllner H, Hogardt M, et al. Molecular evidence of nosocomial Pneumocystis jirovecii transmission among 16 patients after kidney transplantation. J Clin Microbiol. 2008 Mar;46(3):966-71. doi: 10.1128/JCM.02016-07.
9. Montes-Cano MA, Chabe M, Fontillon-Alberdi M, de-Lahorra C, Respaldiza N, Medrano FJ, Varela JM, Dei-Cas E, Calderon EJ. Vertical transmission of Pneumocystis jirovecii in humans. Emerg Infect Dis. 2009 Jan;15(1):125-7. doi: 10.3201/eid1501.080242.
10. Alanio A, Bretagne S. Pneumocystis jirovecii detection in asymptomatic patients: what does its natural history tell us? F1000Res. 2017 May 23;6:739. doi: 10.12688/f1000research.10619.1.
11. Gaffi - Global Action Fund for Fungal Infections. Fungal Disease Frequency (website), 2019. Disponible en: https://www.gaffi.org/why/fungal-disease-frequency/
12. Roux A, Canet E, Valade S, Gangneux-Robert F, Hamane S, Lafabrie A, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with or without AIDS, France. Emerg Infect Dis. 2014 Sep;20(9):1490-7. doi: 10.3201/eid2009.131668.
13. Kelley CF, Checkley W, Mannino DM, Franco-Paredes C, Del Rio C, Holguin F. Trends in hospitalizations for AIDS-associated Pneumocystis jirovecii Pneumonia in the United States (1986 to 2005). Chest. 2009 Jul;136(1):190-197. doi:

10.1378/chest.08-2859.

14. *Calderón EJ, de Armas Y, Panizo MM, Wissmann G. Pneumocystis jirovecii pneumonia in Latin America. A public health problem? Expert Rev Anti Infect Ther. 2013 Jun;11(6):565-70. doi: 10.1586/eri.13.41.*
15. *Limper AH, Offord KP, Smith TF, Martin WJ 2nd. Pneumocystis carinii pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. Am Rev Respir Dis. 1989 Nov;140(5):1204-9. doi: 10.1164/ajrccm/140.5.1204.*
16. *Fillatre P, Decaux O, Jouneau S, Revest M, Gacouin A, Robert-Gangneux F, et al. Incidence of Pneumocystis jiroveci pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. Am J Med. 2014 Dec;127(12):1242.e11-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.010.*
17. *Rey A, Losada C, Santillán J, Fiorentini F, Schiaffino M, Peroni HJ, et al. Comparación de infecciones por Pneumocystis jiroveci en pacientes con y sin diagnóstico de infección por VIH [Pneumocystis jiroveci infection in patients with and without HIV: A comparison]. Rev Chilena Infectol. 2015 Apr;32(2):175-80. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182015000300006.*
18. *Bienvenu AL, Traore K, Plekhanova I, Bouchrik M, Bossard C, Picot S. Pneumocystis pneumonia suspected cases in 604 non-HIV and HIV patients. Int J Infect Dis. 2016 May;46:11-7. doi: 10.1016/j.ijid.2016.03.018.*
19. *Salzer HJF, Schäfer G, Hoenigl M, Günther G, Hoffmann C, Kalsdorf B, et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with Pneumocystis jirovecii Pneumonia. Respiration. 2018;96(1):52-65. doi: 10.1159/000487713.*
20. *Kales CP, Murren JR, Torres RA, Crocco JA. Early predictors of in-hospital mortality for Pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. Arch Intern Med. 1987 Aug;147(8):1413-7. PMID: 3115209.*
21. *Luks AM, Neff MJ. Pneumocystis jiroveci pneumonia. Respir Care. 2007 Jan;52(1):59-63. PMID: 18330040.*
22. *Ng VL, Yajko DM, Hadley WK. Extrapulmonary pneumocystosis. Clin Microbiol Rev. 1997 Jul;10(3):401-18. doi: 10.1128/CMR.10.3.401.*
23. *Cordonnier C, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al; Fifth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-5), a joint venture of The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and The European LeukemiaNet (ELN). Pneumocystis jirovecii pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother. 2016 Sep;71(9):2379-85. doi: 10.1093/jac/dkw155.*
24. *Tasaka S. Pneumocystis Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-infected Adults and Adolescents: Current Concepts and Future Directions. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2015 Aug 12;9(Suppl 1):19-28. doi: 10.4137/*

CCRPM.S23324.

25. Hidalgo A, Falcó V, Mauleón S, Andreu J, Crespo M, Ribera E, Pahissa A, Cáceres J. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between Pneumocystis carinii pneumonia and non- Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients. Eur Radiol. 2003 May;13(5):1179-84. doi: 10.1007/s00330-002-1641-6.
26. Huang L, Morris A, Limper AH, Beck JM; ATS Pneumocystis Workshop Participants. An Official ATS Workshop Summary: Recent advances and future directions in pneumocystis pneumonia (PCP). Proc Am Thorac Soc. 2006 Nov;3(8):655-64. doi: 10.1513/pats.200602-015MS.
27. Huang L. Clinical presentation and diagnosis of Pneumocystis pneumonia in HIV-infected patients. In: Walzer P, editor. Pneumocystis pneumonia. 3a ed. Marcel and Dekker. 2005, p349-406.
28. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2023. Disponible en: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/whats-new
29. Zaman MK, White DA. Serum lactate dehydrogenase levels and Pneumocystis carinii pneumonia. Diagnostic and prognostic significance. Am Rev Respir Dis. 1988 Apr;137(4):796-800. doi: 10.1164/ajrccm/137.4.796.
30. Schildgen V, Mai S, Khalfaoui S, Lüsebrink J, Pieper M, et al. Pneumocystis jirovecii can be productively cultured in differentiated CuFi-8 airway cells. mBio. 2014 May 13;5(3):e01186-14. doi: 10.1128/mBio.01186-14.
31. Song Y, Ren Y, Wang X, Li R. Recent Advances in the Diagnosis of Pneumocystis Pneumonia. Med Mycol J. 2016;57(4):E111-E116. doi: 10.3314/mmj.16-00019.
32. Morris A, Norris KA. Colonization by Pneumocystis jirovecii and its role in disease. Clin Microbiol Rev. 2012 Apr;25(2):297-317. doi: 10.1128/CMR.00013-12.
33. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al; 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European LeukemiaNet (ELN). ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother. 2016 Sep;71(9):2397-404. doi: 10.1093/jac/dkw157.
34. Yiannakis EP, Boswell TC. Systematic review of outbreaks of Pneumocystis jirovecii pneumonia: evidence that P. jirovecii is a transmissible organism and the implications for healthcare infection control. J Hosp Infect. 2016 May;93(1):1-8. doi: 10.1016/j.jhin.2016.01.018.

35. de Boer MGJ, Walzer PD, Mori S. Healthcare related transmission of Pneumocystis pneumonia: From key insights toward comprehensive prevention. Transpl Infect Dis. 2018 Oct;20(5):e12942. doi: 10.1111/tid.12942.

36. Hernández-Morales MR, Mancilla-Hernández E. Eficacia y seguridad de dos esquemas de desensibilización a trimetoprima con sulfametoxazol en pacientes positivos a VIH [The efficacy and safety of two schemes of desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in HIV-positive patients]. Rev Alerg Mex. 2020 Jul-Sep;67(3):237-244. Spanish. doi: 10.29262/ram.v67i3.745.

Capítulo 13 - Eventos epidemiológicos asociados a infecciones fúngicas

Dr. Diego H. Cáceres
ORISE Fellow with the Mycotic Diseases Branch. Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA, USA.
Escuela de Medicina, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

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

Introducción

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

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

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

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

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

cluyendo personal veterinario), y personal técnico administrativo. Los sistemas de vigilancia epidemiológica y notificación de enfermedades son cruciales en la identificación de estos eventos. Algunos ejemplos de agencias y niveles de atención claves en estos sistemas de vigilancia y notificación de enfermedades se resumen en la figura 1.[4]

Vigilancia epidemiológica

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

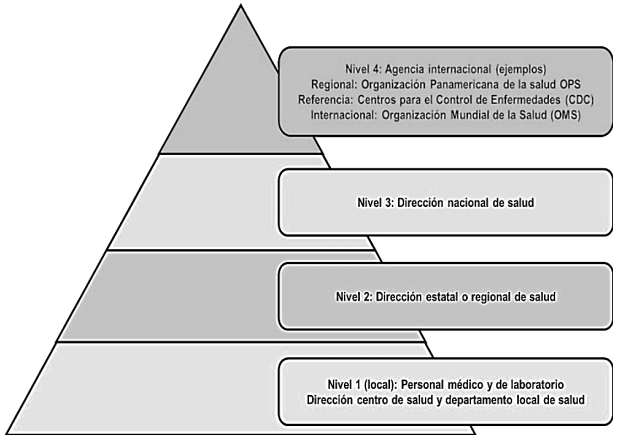


Figura 1. Sistemas de vigilancia y notificación de enfermedades.

Tabla 1. Etapas en la investigación de eventos epidemiológicos

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

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

Eventos epidemiológicos asociados a infecciones fúngicas

Las enfermedades fúngicas son producidas por hongos, los cuales afectan principalmente a humanos, animales y vegetales. Muchos de estos agentes se encuentran en el medio ambiente o como parte del microbioma de humanos y animales, por lo cual las fuentes de origen del evento epidemiológico pueden ser múltiples, dando gran relevancia a una buena investigación del evento, que conlleva a identificar el punto de origen de la infección y permite tomar medidas adecuadas de control (Tabla 2).

En el caso de las infecciones fúngicas en humanos, el espectro clínico de éstas es variable, presentando desde infecciones superficiales en la piel y sus anexos hasta formas invasoras[5]. Algunas de estas enfermedades fúngicas se asocian a micosis endémicas producidas por hongos de los géneros *Histoplasma*, *Paracoccidioides*, *Coccidioides*, *Blastomyces*, *Talaromyces* y *Emergomyces*, las cuales hace unas décadas atrás eran la mayor causa de eventos epidemiológicos.[6] Estos eventos se desarrollaban principalmente en la comunidad, relacionados, en su gran mayoría, con actividades recreativas, laborales y eventos naturales como tornados, terremotos, tsunamis, entre otros. En la actualidad se ha observado un incremento en el número de eventos epidemiológicos asociados a la atención del paciente y cuidados de la salud,

vinculado a contaminación de medicamentos, instrumental quirúrgico y del ambiente hospitalario (figura 2).[6] A continuación, se describirán en mayor detalle algunos ejemplos de brotes y conglomerados desarrollados en la comunidad y asociados a la atención del paciente y cuidados de la salud (Tabla 2).

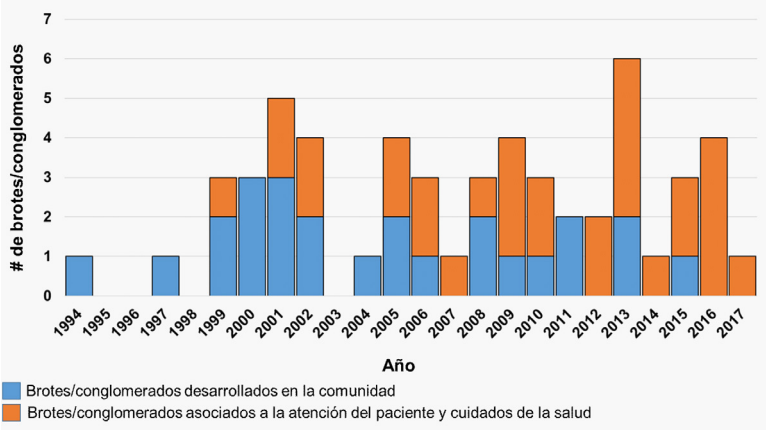


Figura 2. Estudios de brotes Mycotic Diseases Branch, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): 1994-2017.

Brotes/conglomerados desarrollados en la comunidad:

Este tipo de eventos eran mayormente descritos en la literatura varias décadas atrás, estos brotes están asociados con mayor frecuencia a hongos endémicos (*Coccidioides, Histoplasma y Blastomyces*). El origen de estos eventos epidemiológicos se asocia principalmente a la exposición de los individuos a ambientes contaminados con estos microorganismos. La exposición se asoció principalmente a actividades laborales y recreativas dentro de las cuales las más comunes incluyen visitas a cuevas (laborales o recreativas), las actividades de jardinería y actividades laborales específicas como la arqueología y la espeleología. Las irrupciones en nuevos ecosistemas también se han asociado a estos eventos.[6-12] Posiblemente la esporotricosis es una de la micosis más reportada asociada a eventos epidemiológicos, siendo su origen principalmente relacionado a actividades laborales como minería y pesca, y actividades recreativas que involucran contacto con material vegetal contaminado. Recientemente en Brasil, se han reportado miles de casos de esporotricosis asociados con el

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

	Enfermedad (referencia)	Aspectos epidemiológicos clave
Brotes y conglomerados desarrollados en la comunidad	Histoplasmosis (7)	Estados Unidos (26 estados y Puerto Rico); 105 brotes, 2850 casos. Las exposiciones comunes en estos brotes fueron: contacto con gallinas de aves y murciélagos, trabajo relacionado con construcción y demolición.
	Coccidioidomicosis (9)	Estados Unidos, Brasil y México. 48 brotes, 1467 casos. Dos brotes aportaron 582 casos, estos fueron asociados a un tornado (Northridge, 1994) y una tormenta de arena (Ventura, 1977). Los principales factores de riesgo fueron: exposición ambiental, principalmente actividades laborales, siendo el entrenamiento militar el más común. En menor proporción: exposición laboral en laboratorios, actividades arqueológicas e infección derivada de trasplante de órganos.
	Blastomicosis (10)	Estados Unidos (estados aledaños a los Ríos Ohio, Mississippi y la región de los grandes lagos). 15 brotes, 2/2 casos. Brotes urbanos y rurales. Los brotes estuvieron relacionados con actividades ambientales cercanos a fuentes hídricas (riveras) y construcciones.
	Paracoccidioidomicosis (22)	Brasil (Botucatu, São Paulo). Conglomerado de 10 casos asociados a incremento en las precipitaciones debido al fenómeno del niño.
	Criptococosis (23)	Canadá (Columbia Británica). 300 casos de criptococosis por *C. gattii* en pacientes VIH negativos.
	Mucormicosis (26)	Estados Unidos (Joplin, Missouri). 13 casos de mucormicosis de tejidos blandos posterior a un tornado. Los pacientes presentaron traumatismo de tejidos blandos por material orgánico, principalmente astillas de madera trasportadas por el aire. La mucormicosis se asociado a Apophysomyces trapeziformis. Mortalidad 38% (5 pacientes)
Asociados a conflictos humanos (guerras) (30)		~400 casos, Múltiples conflictos armados. Infecciones de heridas producto del combate, enfermedad causada por mohos del orden de los Mucolares, y de los géneros Aspergillus y Fusarium, y tratamiento quirúrgico agresivo del tejido afectado.
	Esporotricosis (13)	Sudáfrica, Guatemala, Estados Unidos, China y Japón. Aproximadamente 3.500 casos en humanos, en Brasil 1056 casos felinos (asociados a 421 de los casos humanos)
	Tinea (16-26)	Portugal, Israel, Reino Unido, Italia y Suiza. 5 brotes, 225 casos de tineas de la piel y el cabello. Asociados con contacto con animales. En su mayoría pacientes jóvenes.

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

Tabla 2 (cont). Algunos ejemplos de brotes/conglemerados de asociados a infecciones fúngicas en las últimas décadas.

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

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

contacto estrecho con animales domésticos (gatos), *Sporothrix brasiliensis* ha sido el agente causal en la gran mayoría de los casos.[13-15] También se han reportado brotes asociados a micosis superficiales, en su mayoría tineas, siendo algunas de las principales características de estos brotes: pacientes jóvenes, uso compartido de fómites contaminados, contacto estrecho entre los afectados y con animales infectados[16-21].

Las catástrofes naturales se han asociado a brotes y conglomerados de infecciones fúngicas comunitarias, por ejemplo, los cambios en las temperaturas y precipitaciones al incremento en los casos de paracoccidioidomicosis en Brasil, criptococosis por *C. gattii* en Canadá y coccidioidomicosis en los E.E.U.U.[22-44] Las tormentas de arena y terremotos han provocado el aumnento del número de infecciones por *Coccidioides spp*.[22,24-29] Tornados, como el ocurrido en Joplin, Missouri, Estados Unidos, en 2011, se asoció con 13 casos de mucormicosis de implantación por *Apophysomyces trapeziformis*[26]. Eventos catastróficos no naturales, asociados principalmente a conflictos humanos (guerras) y accidentes laborales y de transporte, se han relacionado con el incremento de infecciones fúngicas. Entre las características principales de los casos reportados se encuentra: infección de heridas producto del combate o accidente, enfermedad causada por mohos del orden de los Mucolares, y de los géneros *Aspergillus spp* y *Fusarium spp*, y tratamiento quirúrgico agresivo del tejido afectado (desbridamiento quirúrgico)[30].

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

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

de distribución agua y de aire acondicionado, se han identificado como las principales fuentes de infección[31].

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

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

También se han reportado otros brotes/conglomerados asociados a levaduras del género *Malassezia*, principalmente en neonatos hospitalizados en UCI.[42-46] En las últimas dos décadas se han reportado múltiples eventos epidemiológicos por contaminación de productos farmacéuticos. Hasta la fecha el más grande se registró en los E.E.U.U. entre los años 2012 y 2013. Este brote de meningitis fúngica se produjo por un compuesto de metilprednisolona contaminado con *Exserohilum rostratum*. Se detectaron 749 casos, en 20 estados de los Estados Unidos, provocando 61 muertes (8% de mortalidad). Se estima que la detección temprana de este brote y la toma de acciones rápidas, evitó que cerca de 14000 personas fueran expuestas a este compuesto contaminado, con lo cual se estimó que se lograron salvar más de 100 vidas.[6,32] Otros brotes/conglomerados similares involucraron la contaminación de compuestos de uso oftalmológico contaminados con *Fusarium incarnatum-equiseti* (complejo de especies) y *Bipolaris hawaiiensis*.[47,48] En Latinoamérica, se reportó entre los años 2013 y 2014, la contaminación con *Sarocladium kiliense* de un medicamento antiemético (Ondansetron). Este medicamento fue utilizado en pacientes pediátricos que recibían quimioterapia; involucró 18 pacientes, y no se reportaron muertes asociadas a la contaminación del producto[33]. Finalmente, en muchos casos las infecciones fúngicas no se encuentran listadas como eventos

sanitarios de notificación obligatoria, lo cual genera un sub-registro y dificulta la identificación oportuna de brotes y conglomerados de casos. Adicionalmente la baja sospecha clínica por parte del personal de los servicios de salud y el limitado acceso a métodos diagnósticos específicos agrava la situación mencionada. Algunas enfermedades fúngicas han sido reconocidas por la OMS como enfermedades desatendidas (micetoma y cromomicosis), o han sido incluidas en los sistemas mundiales de vigilancia relacionados con resistencia antimicrobiana (candidemia), pero, aun es necesario seguir trabajando en el reconocimiento e inclusión de estas enfermedades en los sistemas de vigilancia epidemiológica y en las políticas nacionales, regionales y mundiales en salud pública.

Bibliografía

1. *Epidemiología (Brotes): Definición de Brote. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-brotes/fd-procedimientos/definicion-brote.shtml*
2. *OPS. Capítulo III- Investigación de brotes en las personas. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10543:2015-capitulo-iii-investigacion-brotes-personas&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0*
3. *OMS. Normas de comunicación de brotes epidémicos de la OMS. 2005, pp10. Disponible en: https://www3.paho.org/cdmedia/guiacomriesgo/11.%20OMS%20normas%20de%20comunicacion.pdf*
4. *Munjal I, Ostrowsky B. Investigation of Disease Outbreaks. En, Jorgensen JH, Pfaller MA, Manual of Clinical Microbiology, 11th ed. ASM press, Washington DC, USA. 2015. p120-130.*
5. *Bennett JE. Introduction to Mycoses. En, Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases (octava edición). Elsevier, Philadelphia, USA. 2015. p2874-2878.*
6. *Benedict K, Richardson M, Vallabhaneni S, Jackson BR, Chiller T. Emerging issues, challenges, and changing epidemiology of fungal disease outbreaks. Lancet Infect Dis. 2017 Dec;17(12):e403-e411. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30443-7.*
7. *Benedict K, Mody RK. Epidemiology of Histoplasmosis Outbreaks, United States, 1938-2013. Emerg Infect Dis. 2016 Mar;22(3):370-8. doi: 10.3201/eid2203.151117.*
8. *Roy M, Benedict K, Deak E, Kirby MA, McNiel JT, Sickler CJ, et al. A large community outbreak of blastomycosis in Wisconsin with geographic and ethnic clustering. Clin Infect Dis. 2013 Sep;57(5):655-62. doi: 10.1093/cid/cit366.*
9. *Freedman M, Jackson BR, McCotter O, Benedict K. Coccidioidomycosis Outbreaks, United States and Worldwide, 1940-2015. Emerg Infect Dis. 2018 Mar;24(3):417-423. doi: 10.3201/eid2403.170623.*
10. *Benedict K, Roy M, Chiller T, Davis JP. Epidemiologic and Ecologic Features of Blastomycosis: A Review. Current Fungal Infection Reports. 2012;6:327-335. doi: 10.1007/s12281-012-0110-1*
11. *Jiménez RA, Urán ME, de Bedout C, Arango M, Tobón AM, Cano LE, Restrepo A. Brote de histoplasmosis aguda en un grupo familiar: identificación de la fuente de infección [Outbreak of acute histoplasmosis in a family group: identification of the infection source]. Biomedica. 2002 Jun;22(2):155-9. Spanish. PMID: 12152481.*
12. *Armstrong PA, Beard JD, Bonilla L, Arboleda N, Lindsley MD, Chae SR, et al. Outbreak of Severe Histoplasmosis Among Tunnel Workers-Dominican Republic, 2015. Clin Infect Dis. 2018 May 2;66(10):1550-1557. doi: 10.1093/cid/cix1067.*

13. *Chakrabarti A, Bonifaz A, Gutierrez-Galhardo MC, Mochizuki T, Li S. Global epidemiology of sporotrichosis. Med Mycol. 2015 Jan;53(1):3-14. doi: 10.1093/mmy/myu062.*
14. *Pereira SA, Gremião ID, Kitada AA, Boechat JS, Viana PG, Schubach TM. The epidemiological scenario of feline sporotrichosis in Rio de Janeiro, State of Rio de Janeiro, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2014 May-Jun;47(3):392-3. doi: 10.1590/0037-8682-0092-2013.*
15. *Schubach A, Schubach TM, Barros MB, Wanke B. Cat-transmitted sporotrichosis, Rio de Janeiro, Brazil. Emerg Infect Dis. 2005 Dec;11(12):1952-4. doi: 10.3201/eid1112.040891.*
16. *Mesquita JR, Vasconcelos-Nóbrega C, Oliveira J, Coelho C, Vala H, Fratti M, Arabatzis M, Velegraki A, Michel M. Epizootic and epidemic dermatophytose outbreaks caused by Trichophyton mentagrophytes from rabbits in Portugal, 2015. Mycoses. 2016 Oct;59(10):668-73. doi: 10.1111/myc.12513.*
17. *Romano C, Feci L, Fimiani M. Thirty-six cases of epidemic infections due to Trichophyton violaceum in Siena, Italy. Mycoses. 2014 May;57(5):307-11. doi: 10.1111/myc.12164.*
18. *Gray RM, Champagne C, Waghorn D, Ong E, Grabczynska SA, Morris J. Management of a Trichophyton tonsurans outbreak in a day-care center. Pediatr Dermatol. 2015 Jan-Feb;32(1):91-6. doi: 10.1111/pde.12421.*
19. *Chollet A, Wespi B, Roosje P, Unger L, Venner M, Goepfert C, Monod M. An outbreak of Arthroderma vanbreuseghemii dermatophytosis at a veterinary school associated with an infected horse. Mycoses. 2015 Apr;58(4):233-8. doi: 10.1111/myc.12301.*
20. *Mashiah J, Kutz A, Ben Ami R, Savion M, Goldberg I, Gan Or T, et al. Tinea capitis outbreak among paediatric refugee population, an evolving healthcare challenge. Mycoses. 2016 Sep;59(9):553-7. doi: 10.1111/myc.12501.*
21. *Overy DP, Marron-Lopez F, Muckle A, Bourque A, Lund L, MacHattie D, Lopez A. Dermatophytosis in farmed mink (Mustela vison) caused by Trichophyton equinum. J Vet Diagn Invest. 2015 Sep;27(5):621-6. doi: 10.1177/1040638715596036.*
22. *Barrozo LV, Benard G, Silva ME, Bagagli E, Marques SA, Mendes RP. First description of a cluster of acute/subacute paracoccidioidomycosis cases and its association with a climatic anomaly. PLoS Negl Trop Dis. 2010 Mar 30;4(3):e643. doi: 10.1371/journal.pntd.0000643.*
23. *Espinel-Ingroff A, Kidd SE. Current trends in the prevalence of Cryptococcus gattii in the United States and Canada. Infect Drug Resist. 2015 May 11;8:89-97. doi: 10.2147/IDR.S57686.*
24. *Park BJ, Sigel K, Vaz V, Komatsu K, McRill C, Phelan M, Colman T, Comrie AC, Warnock DW, Galgiani JN, Hajjeh RA. An epidemic of coccidioidomycosis in Arizona associated with climatic changes, 1998-2001. J Infect Dis. 2005 Jun 1;191(11):1981-7. doi: 10.1086/430092.*

25. Benedict K, Park BJ. Invasive fungal infections after natural disasters. Emerg Infect Dis. 2014 Mar;20(3):349-55. doi: 10.3201/eid2003.131230.
26. Neblett Fanfair R, Benedict K, Bos J, Bennett SD, Lo YC, Adebanjo T, Etienne K, Deak E, Derado G, Shieh WJ, Drew C, Zaki S, Sugerman D, Gade L, Thompson EH, Sutton DA, Engelthaler DM, Schupp JM, Brandt ME, Harris JR, Lockhart SR, Turabelidze G, Park BJ. Necrotizing cutaneous mucormycosis after a tornado in Joplin, Missouri, in 2011. N Engl J Med. 2012 Dec 6;367(23):2214-25. doi: 10.1056/NEJMoa1204781.
27. Schneider E, Hajjeh RA, Spiegel RA, Jibson RW, Harp EL, Marshall GA, Gunn RA, McNeil MM, Pinner RW, Baron RC, Burger RC, Hutwagner LC, Crump C, Kaufman L, Reef SE, Feldman GM, Pappagianis D, Werner SB. A coccidioidomycosis outbreak following the Northridge, Calif, earthquake. JAMA. 1997 Mar 19;277(11):904-8. PMID: 9062329.
28. Williams PL, Sable DL, Mendez P, Smyth LT. Symptomatic coccidioidomycosis following a severe natural dust storm. An outbreak at the Naval Air Station, Lemoore, Calif. Chest. 1979 Nov;76(5):566-70. doi: 10.1378/chest.76.5.566
29. Proctor ME, Klein BS, Jones JM, Davis JP. Cluster of pulmonary blastomycosis in a rural community: evidence for multiple high-risk environmental foci following a sustained period of diminished precipitation. Mycopathologia. 2002;153(3):113-20. doi: 10.1023/a:1014515230994.
30. Tribble DR, Rodriguez CJ. Combat-Related Invasive Fungal Wound Infections. Curr Fungal Infect Rep. 2014 Dec 1;8(4):277-286. doi: 10.1007/s12281-014-0205-y.
31. Kanamori H, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, Weber DJ. Review of fungal outbreaks and infection prevention in healthcare settings during construction and renovation. Clin Infect Dis. 2015 Aug 1;61(3):433-44. doi: 10.1093/cid/civ297.
32. Smith RM, Schaefer MK, Kainer MA, Wise M, Finks J, Duwve J, et al; Multistate Fungal Infection Outbreak Response Team. Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone injections. N Engl J Med. 2013 Oct 24;369(17):1598-609. doi: 10.1056/NEJMoa1213978.
33. Etienne KA, Roe CC, Smith RM, Vallabhaneni S, Duarte C, Escadon P, Castaneda E, Gomez BL, de Bedout C, López LF, Salas V, Hederra LM, Fernandez J, Pidal P, Hormazabel JC, Otaiza F, Vannberg FO, Gillece J, Lemmer D, Driebe EM, Englethaler DM, Litvintseva AP. Whole-Genome Sequencing to Determine Origin of Multinational Outbreak of Sarocladium kiliense Bloodstream Infections. Emerg Infect Dis. 2016 Mar;22(3):476-81. doi: 10.3201/eid2203.151193.
34. Guducuoglu H, Gultepe B, Otlu B, Bektas A, Yildirim O, Tuncer O, Berktas M. Candida albicans outbreak associated with total parenteral nutrition in the neonatal unit. Indian J Med Microbiol. 2016 Apr-Jun;34(2):202-7. doi: 10.4103/0255-0857.180303.
35. da Silva Ruiz L, Montelli AC, Sugizaki Mde F, Da Silva EG, De Batista GC, et al. Outbreak of fungemia caused by Candida parapsilosis in a neonatal intensive

care unit: molecular investigation through microsatellite analysis. Rev Iberoam Micol. 2013 Apr-Jun;30(2):112-5. doi: 10.1016/j.riam.2012.10.003.

36. *Pinhati HM, Casulari LA, Souza AC, Siqueira RA, Damasceno CM, Colombo AL. Outbreak of candidemia caused by fluconazole resistant Candida parapsilosis strains in an intensive care unit. BMC Infect Dis. 2016 Aug 20;16(1):433. doi: 10.1186/s12879-016-1767-9.*
37. *da Silva CM, de Carvalho Parahym AM, Leão MP, de Oliveira NT, de Jesus Machado Amorim R, Neves RP. Fungemia by Candida pelliculosa (Pichia anomala) in a neonatal intensive care unit: a possible clonal origin. Mycopathologia. 2013 Feb;175(1-2):175-9. doi: 10.1007/s11046-012-9605-0.*
38. *Lin HC, Lin HY, Su BH, Ho MW, Ho CM, Lee CY, et al. Reporting an outbreak of Candida pelliculosa fungemia in a neonatal intensive care unit. J Microbiol Immunol Infect. 2013 Dec;46(6):456-62. doi: 10.1016/j.jmii.2012.07.013.*
39. *CDC. Clinical Alert to U.S. Healthcare Facilities - June 2016. 2018. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades , Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas Zoonóticas y Emergentes (NCEZID), División de Enfermedades Ambientales, Transmitidas por los Alimentos y el Agua (DFWED) Disponible: https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/candida-auris-alert.html*
40. *OPS. 3 de octubre de 2016: Brotes de 'Candida auris' en servicios de atención a la salud. Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-brotes-candida-auris-servicios-atencion-salud-contexto-pandemia*
41. *Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. Candida auris: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. PLoS Pathog. 2017 May 18;13(5):e1006290. doi: 10.1371/journal.ppat.1006290.*
42. *Archer-Dubon C, Icaza-Chivez ME, Orozco-Topete R, Reyes E, Baez-Martinez R, Ponce de León S. An epidemic outbreak of Malassezia folliculitis in three adult patients in an intensive care unit: a previously unrecognized nosocomial infection. Int J Dermatol. 1999 Jun;38(6):453-6. doi: 10.1046/j.1365-4362.1999.00718.x.*
43. *Ilahi A, Hadrich I, Goudjil S, Kongolo G, Chazal C, Léké A, Ayadi A, Chouaki T, Ranque S. Molecular epidemiology of a Malassezia pachydermatis neonatal unit outbreak. Med Mycol. 2018 Jan 1;56(1):69-77. doi: 10.1093/mmy/myx022.*
44. *Chang HJ, Miller HL, Watkins N, Arduino MJ, Ashford DA, Midgley G, Aguero SM, Pinto-Powell R, von Reyn CF, Edwards W, McNeil MM, Jarvis WR. An epidemic of Malassezia pachydermatis in an intensive care nursery associated with colonization of health care workers' pet dogs. N Engl J Med. 1998 Mar 12;338(11):706-11. doi: 10.1056/NEJM199803123381102.*
45. *Welbel SF, McNeil MM, Pramanik A, Silberman R, Oberle AD, Midgley G, Crow S, Jarvis WR. Nosocomial Malassezia pachydermatis bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J. 1994 Feb;13(2):104-8. doi: 10.1097/00006454-199402000-00005.*
46. *Richet HM, McNeil MM, Edwards MC, Jarvis WR. Cluster of Malassezia furfur*

pulmonary infections in infants in a neonatal intensive-care unit. J Clin Microbiol. 1989 Jun;27(6):1197-200. doi: 10.1128/jcm.27.6.1197-1200.1989.

47. *Khor WB, Aung T, Saw SM, Wong TY, Tambyah PA, Tan AL, Beuerman R, Lim L, Chan WK, Heng WJ, Lim J, Loh RS, Lee SB, Tan DT. An outbreak of Fusarium keratitis associated with contact lens wear in Singapore. JAMA. 2006 Jun 28;295(24):2867-73. doi: 10.1001/jama.295.24.2867.*
48. *Chang DC, Grant GB, O'Donnell K, Wannemuehler KA, Noble-Wang J, Rao CY, Jacobson LM, Crowell CS, Sneed RS, Lewis FM, Schaffzin JK, Kainer MA, Genese CA, Alfonso EC, Jones DB, Srinivasan A, Fridkin SK, Park BJ; Fusarium Keratitis Investigation Team. Multistate outbreak of Fusarium keratitis associated with use of a contact lens solution. JAMA. 2006 Aug 23;296(8):953-63. doi: 10.1001/jama.296.8.953.*

Capítulo 14 - Fármacos Antifúngicos para el Tratamiento de la Enfermedad Fúngica Invasora (EFI)

Dra. Pilar Rivas
Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Dr. José M. Oñate
Centro Medico Imbanaco, Clínica de Occidente de Cali, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Introducción

El tratamiento del paciente con EFI ha alcanzado una gran complejidad con la incorporación de nuevas moléculas antifúngicas, la disponibilidad de pruebas diagnósticas más rápidas y la adopción de diferentes estrategias terapéuticas. El uso de los fármacos antifúngicos sistémicos convencionales, junto con estas nuevas moléculas antifúngicas, ya sea en monoterapia o terapia combinada, han brindado alternativas novedosas y efectivas, para el manejo del paciente de alto riesgo con enfermedad invasora. El conocimiento de los mecanismos de acción, dosis, interacciones medicamentosas, efectos adversos, así como las indicaciones terapéuticas en el contexto clínico específico, junto al empleo de herramientas complementarias, como la monitorización terapéutica de los fármacos antifúngicos (MAF) y las pruebas de sensibilidad del agente implicado (Tablas 1-4), son imprescindibles a la hora de establecer la mejor opción terapéutica para el manejo del proceso infeccioso, donde siempre debe considerarse los múltiples factores presentes en el paciente que pueden influir en la respuesta a un tratamiento antifúngico de elección.

Debido a la alta carga de morbilidad y mortalidad asociada a la EFI, el tratamiento de estas enfermedades infecciosas debe ser potente y eficaz, y en general, los fármacos antifúngicos disponibles son efectivos si se utilizan en los contextos adecuados, y se tiene conocimiento de sus limitaciones, toxicidades y advertencias relacionadas. La resistencia a los fármacos antifúngicos de uso común, son un problema creciente en el manejo rutinario de la infección nosocomial, y ya existen reportes de aparición de resistencia antifúngica incluso

para los fármacos más nuevos, lo que subraya la importancia de comprender mejor todos los mecanismos de la resistencia antifúngica. Actualmente se reporta resistencia clínica y microbiológica en todos los fármacos antifúngicos disponibles, donde la resistencia antifúngica ha evolucionado tanto en especies que anteriormente eran consideradas sensibles, como en el aumento en la prevalencia de hongos considerados intrínsecamente resistentes, junto con la presencia de nuevos agentes etiológicos responsables de la infección. La aparición de resistencia antifúngica a cualquiera de los fármacos antifúngicos (azoles, equinocandinas y/o polienos), tiene el potencial de limitar las opciones terapéuticas, especialmente si están en juego otros factores asociados como toxicidades o interacciones farmacológicas.

Aunque el arsenal de fármacos antifúngicos se ha ampliado, los fármacos antifúngicos actualmente disponibles no cumplen con los crecientes requisitos de manejo de infecciones en poblaciones de pacientes complejas. El desarrollo de nuevos fármacos antifúngicos ha sido un constante requerimiento en el manejo clínico. La investigación de nuevos compuestos antifúngicos, que se encuentran en diferentes etapas de desarrollo clínico, y de nuevas terapias novedosas y prometedoras con objetivos biológicos diferentes, son un desafío y una necesidad urgente, que permitirían aumentar el arsenal terapéutico y ser una opción al tratamiento convencional en los diferentes entornos clínicos (Tabla 5).

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

1. Equinocandinas

Mecanismo de acción:

Las equinocandinas (CAS, ANF, MCF) representan una clase de antifún-

gicos utilizados particularmente para el tratamiento de la candidiasis invasora (CI). Son análogos modificados de las neumocandinas y son productos de la fermentación de una variedad de microorganismos, la ANF se deriva de la equinocandina B0 (*Aspergillus nidulans*), la CAS de la neumocandina B0 (*Glarea lozoyensis*) y la MCF de la neumocandina A0 (*Coleophoma empetri*).

Estos fármacos se dirigen a la 1,3-β-D-glucano sintasa provocando una disminución en la síntesis de 1,3-β-D-glucano, que es un componente esencial en la pared celular fúngica. Como es un mecanismo diferente al de los fármacos azólicos, las equinocandinas generalmente conservan su actividad contra la mayoría de las especies de Candida resistentes a los azoles.

Resistencia antifúngica:

La forma más común de resistencia a las equinocandinas implica mutaciones en el gen FKS1 de la 1,3-β-D-glucano sintasa. Las sustituciones de aminoácidos asociadas con estas mutaciones dan como resultado una sensibilidad significativamente reducida que, desafortunadamente, causan resistencia cruzada entre todos los miembros de la clase de equinocandinas.

Últimamente, la resistencia a las equinocandinas está cobrando fuerza, especialmente con aislamientos clínicos de *C. glabrata*. Otras especies de *Candida* también poseen polimorfismos naturales de los genes FKS, lo que causan concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) relativamente más altas para las equinocandinas, por ejemplo, *C. parapsilosis* que tiene la sustitución P660A, y *C. guilliermondii* que tiene L633M y T634A, lo que provocan CMIs inherentemente más altas en comparación con los aislamientos de tipo salvaje de otras especies, como *C. albicans* y *C. tropicalis*. Sin embargo, las equinocandinas aún pueden inhibir la glucano sintasa en *C. parapsilosis* a concentraciones terapéuticas, y aunque no se considera una razón suficiente para evitar su uso, en el tratamiento de infecciones causadas por *C. parapsilosis*, puede respaldar el cambio a un fármaco azólico, si el perfil de sensibilidad respalda esta decisión.

Otro mecanismo de resistencia estudiado implica la producción de quitina regulada al alza. Al igual que el glucano, la quitina es un componente estructural de la pared celular fúngica. En respuesta a la inhibición de la 1,3-β-D-glucano sintasa por una equinocandina, y la disminución resultante en la síntesis de

glucano, el organismo aumenta la producción de quitina, lo que se asocia con una sensibilidad reducida a estos fármacos.

a. Caspofungina

Interacción con otros fármacos:

- La CAS reduce en un 20% la concentración plasmática del tracrolimus, y la ciclosporina eleva en un 35% la concentración plasmática de CAS.
  - Acción sugerida: sin ajuste, monitorear la función hepática.
- Se ha observado una reducción de la concentración plasmática de CAS en pacientes tratados con efavirenz, nevirapina, fenitoína, rifampicina, dexametasona y carbamazepina.
- La administración conjunta con AmB puede ser aditiva o sinérgica frente *Candida*, *Aspergillus*, *Mucorales* y *Fusarium*.

Efectos adversos:

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

b. Anidulafungina

Interacción con otros fármacos:

- La ciclosporina A eleva en un 22% la concentración plasmática de ANF (no se considera clínicamente relevante)
  - Acción sugerida: sin ajuste.
- Se debe utilizar con precaución con la nifedipina y sirolimus.

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

Efectos adversos:

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

c. Micafungina

Interacción con otros fármacos:

- La ciclosporina A eleva en un 10% la concentración plasmática de MCF (no se considera clínicamente relevante), eleva el área bajo la curva del sirolimus en un 21% (sin afectar su Cmáx), y eleva la Cmáx de la nifedipina en un 42%.
    - Acción sugerida: sin ajuste.
- No se han descrito interacciones significativas con ciclosporina, tacrolimus, mofetil micofenolato, rifampicina, FCZ o ritonavir.
- Aunque la MCF es un sustrato y un inhibidor del CYP3A, la hidroxilación por el CYP3A no constituye una vía metabólica importante in vivo.
- La MCF no es un sustrato ni un inhibidor de la glucoproteína P.
- La administración conjunta con AmB puede ser aditiva o sinérgica frente *Candida*, *Aspergillus*, *Mucorales* y *Fusarium*.

Efectos adversos:

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

2. Anfotericina B

Mecanismo de acción:

La AmB B es un heptaeno cíclico producido por la bacteria Gram-positiva *Streptomyces nodosus*.

Los polienos alteran la permeabilidad de la membrana celular al unirse al ergosterol y provocar la fuga del contenido intracelular, teniendo dos mecanismos de acción. Primero, varias moléculas de AmB se incorporan a la bicapa lipídica fúngica y se unen al ergosterol, mediante el secuestro de ergosterol, se forman poros y se liberan tanto los iones (K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+} y Cl^-) como la glucosa electrolítica, el rápido agotamiento de los iones intracelulares da como resultado la muerte de las células fúngicas. En segundo lugar, la AmB induce la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que da como resultado daños en el ADN, las proteínas, las mitocondrias y las membranas.

Resistencia antifúngica:

La resistencia adquirida a la AmB es rara, y la resistencia generalmente se desarrolla en cepas fúngicas específicas que son intrínsecamente menos susceptibles. Los agentes etiológicos con sensibilidad intrínsecamente reducida incluyen especies de Aspergillus menos comunes (no fumigatus), como *A. terreus*, *A. flavus* y *A. nidulans*, *Fusarium spp*. y *Scedosporium spp*.

Los mecanismos de resistencia a la AmB son poco conocidos, aunque la mayor parte de ellos se encuentran relacionados con un descenso en la cantidad de ergosterol de la membrana, o un aumento de los fosfolípidos que reduce

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

a. Anfotericina B deoxicolato

Interacción con otros fármacos:

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

Efectos adversos:

- La administración de AmB-D puede producir fiebre, escalofríos y temblores durante la infusión (que pueden controlarse mediante premedicación con antitérmicos, antihistamínicos o antieméticos), náuseas y vómitos relacionados con la perfusión (>50% de los pacientes tratados), que suelen desaparecer con la administración repetida del fármaco.

- Produce elevación de la creatinina (en el 25-50% de los pacientes), ante un aumento de la creatinina > 2 mg/L, es aconsejable suprimir temporalmente su administración.
- La administración en perfusión continua, durante 24 horas, puede ser mejor tolerada y ser menos nefrotóxica, aunque hay pocos estudios que determinan que mantiene la misma eficacia clínica, el aporte suplementario de 70-150 mEq/día de sodio puede disminuir la nefrotoxicidad.
- En pacientes que reciben dosis totales >5 g, la administración conjunta con otros fármacos nefrotóxicos puede producir una lesión renal irreversible.
- Puede producir hipopotasemia, hipomagnesemia, acidosis tubular renal, nefrocalcinosis, disminución del flujo y filtrado glomerular, tromboflebitis y anemia normocítica-normocrómica (a partir de 7-10 días de tratamiento, que mejora con la administración de eritropoyetina).

b. Anfotericina B liposomal

Interacción con otros fármacos:

- Para la interacción con otros fármacos: consultar AmB-D.

Efectos adversos:

- Los pacientes que presentan toxicidad aguda con AmB-D suelen tolerar bien la formulación liposomal.
- Alrededor del 20% de los pacientes refieren dolor torácico, con disnea e hipoxia, dolor en flanco, abdomen o piernas, enrojecimiento o urticaria relacionados con la infusión.
- Casi el 10% de los pacientes presentan toxicidad aguda o nefrotoxicidad leve, casi siempre relacionada con el empleo simultáneo de otros fármacos nefrotóxicos.
- Pueden observarse alteraciones de la función hepática (sobre todo, elevación de la fosfatasa alcalina) hasta en un 25% de los pacientes, especialmente en los receptores de trasplante hepático.

- Hasta en un 30% de los pacientes se ha descrito hipopotasemia, reacciones alérgicas, obnubilación, disnea, pancreatitis o fibrilación ventricular y atribuibles al vehículo lipídico.

c. Anfotericina B complejo lipídico

Interacción con otros fármacos:

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

Efectos adversos:

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

3. Azoles

Mecanismo de Acción:

Los azoles bloquean la síntesis de ergosterol, un componente principal de la membrana citoplasmática fúngica.

El mecanismo de acción de los triazoles se basa en la inhibición de la 14-α-desmetilasa microsomal dependiente del citocromo P450 (CYP450) mono-oxigenasa. La desmetilación del lanosterol fúngico es un proceso de dos pasos que implica la forma reducida de la Nicotiamida-Adenina Dinucleotido fosfato (NADPH) y el oxígeno. Como el nitrógeno del anillo de triazol se une al hierro hemo, se evita la oxidación del grupo metilo. La combinación de la acumulación de 14-α-metilesteroles tóxicos y el agotamiento del ergosterol da como resultado el efecto fungistático.

Resistencia antifúngica:

La resistencia a los azoles se ha identificado a través de la resistencia adquirida y la resistencia intrínseca. La resistencia a los azoles está aumentando en los últimos tiempos, especialmente entre Candida no albicans.

Se han descrito alteraciones del gen ERG11 relacionados con la manifestación de resistencia, con presencia de mutaciones puntuales, sobrexpresión del gen, amplificación genética debida a la duplicación cromosómica, conversión genética y recombinación mitótica, que producen un descenso en la afinidad por los azoles. El mecanismo de resistencia que se detecta con mayor frecuencia en aislamientos clínicos levaduriformes, y con menor frecuencia en hongos filamentosos, es la reducción de la concentración intracelular de los azoles, que puede deberse a una disminución en la captación del fármaco o más frecuentemente, a un aumento en la expulsión del azol, por incremento en el número y la actividad de las bombas de flujo o transportadores, un mecanismo de resistencia secundaria debido a la sobrexpresión de los genes que los regulan, con dos tipos de bombas: los transportadores ABC (*ATP binding cassette*) que se asocian con la expulsión de todos los azoles, y los MFS (*major facilitators superfamily*) que parece sólo se relacionan con la resistencia al FCZ. Además, la resistencia intrínseca a los triazoles a menu-

do es causada por la formación de biopelículas de *Candida*. Las biopelículas albergan organismos en alta densidad, algunos de los cuales tienen una tasa de crecimiento reducida o bombas de expulsión reguladas al alza, así como material de matriz extracelular que puede actuar como una barrera física para la penetración de fármacos azólicos.

La resistencia en especies de *Candida* puede ocurrir por múltiples mecanismos, pero los más comunes son la expresión de bombas de expulsión y la regulación al alza, o mutaciones en el gen ERG11, que es responsable de la producción de 14α-lanosterol desmetilasa.

La resistencia en *Aspergillus* está mediada principalmente por mutaciones del gen CYP51A que codifica la 14α-lanosterol desmetilasa, lo que conduce a una reducción de la afinidad del azol por la enzima. La sobreexpresión de CYP51A también es posible en *Aspergillus*, lo que lleva a una producción excesiva de enzima que supera al azol en concentraciones terapéuticas. También es posible la regulación al alza de las proteínas de transporte ABC, que reducen las concentraciones intracelulares de los azoles a través del flujo de salida. Por último, un hallazgo importante es la presencia de especies crípticas de e Aspergillus, que se han asociado con una sensibilidad reducida a múltiples antifúngicos.

En el momento en que fue aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*, por sus siglas en inglés), el ISZ era el antifúngico más nuevo en llegar al mercado en casi una década. Aunque tiene un mecanismo similar, ofrece ventajas clínicas frente a otros triazoles, como la falta de prolongación del intervalo QTc y una biodisponibilidad oral más consistente, aunque las interacciones farmacológicas son similares a las de otros triazoles. Se evaluó la actividad de ISZ y otros azoles contra cepas de Candida con mecanismos de resistencia conocidos. Aunque en menor grado que con el FCZ y el VCZ, las CMI de ISZ aumentaron en presencia de transportadores de salida del gen CDR, sin embargo, entre los aislamientos de *C. albicans* y *C. glabrata*, la expresión del transportador MDR1 no tuvo efecto sobre las CIM de ISZ o PCZ, a diferencia de FCZ y VCZ. Los aislamientos con múltiples mutaciones en ERG11 mostraron aumentos relativos de 4 a 32 veces en las CMI de ISZ, por lo que es recomendable determinar la CMI de ISZ, para guiar las decisiones sobre su uso

para el manejo oral en terapia de desescalonamiento en el tratamiento de la CI causada por una especie de *Candida* resistente a FCZ.

Al igual que con otros triazoles, la actividad de ISZ contra las especies de Aspergillus se ve afectada por mutaciones en el gen CYP51A, que codifica el 14α-lanosterol desmetilasa, particularmente en aquellos aislados con múltiples alteraciones genéticas, por lo que este fármaco no se considera una opción para tratar la infección invasora causada por *Aspergillus* resistente al VCZ, a menos que la CMI del ISZ está dentro del rango de tipo salvaje, (generalmente ≤ 1 mg/L).

a. Fluconazol

Interacción con otros fármacos:

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

Efectos adversos:

- En general, el FCZ es bien tolerado y probablemente es el antifúngico menos tóxico de los que se usan de manera sistémica.
- Produce intolerancia digestiva (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), elevación de las transaminasas en cerca del 10% de los casos (aunque se considera menos hepatotóxico que el ketoconazol [KTZ])
- Hasta en un 20% de los niños y en los pacientes VIH+, produce elevación de las transaminasas, y se han descrito varios casos de necrosis hepática asociado.

- Produce prurito, con o sin erupción cutánea (se han descrito reacciones cutáneas graves incluido el síndrome de Stevens-Johnson en algunos pacientes infectados por VIH) y cefalea.
- Puede conllevar a una sobreinfección por *C. krusei* y *C. glabrata*.

b. Itraconazol

Interacción con otros fármacos:

- El ITZ tiene muchas interacciones, lo cual constituye una de sus limitaciones, es un potente inhibidor de la CYP3A4 y del inhibidor de la glucoproteína P.
- Los antiácidos (alcalinos, anti-H2, anticolinérgicos, omeprazol, sucralfato), didanosina, rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina e isoniazida disminuyen la concentración sérica del ITZ, al dificultar su absorción o aumentar su metabolismo hepático.
- Puede incrementar el efecto anticoagulante de los cumarínicos y potenciar la neurotoxicidad de la vincristina.
- Eleva la concentración sérica de ciclosporina, tacrolimus, difenilhidantoína, barbitúricos, hipoglucemiantes orales, digoxina, felodipino y otros calcio-antagonistas dihidropiridínicos, quinidina, de varias benzodiacepinas (triazolam, alprazolam, midazolam y clordiacepóxido), los anti-H1 (terbinafina y astemizol), con prolongación del QT (y riesgo de taquicardia ventricular polimórfica), cilostazol, cisaprida, corticoides, buspirona e inhibidores de las proteasas del VIH (saquinavir, ritonavir).
- Puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y debe evitarse su empleo con lovastatina (por el posible riesgo de rabdomiolisis), en caso de asociación con atorvastatina se debe reducir la dosis de este fármaco.
- La asociación con ciclofosfamida y probablemente con busulfán origina la formación de metabolitos hepatotóxicos.
- La asociación con terbinafina puede ser aditiva o sinérgica contra *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* y *Lomestospora prolificans*.

Efectos adversos:

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

c. Voriconazol

Interacción con otros fármacos:

- Fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, fenobarbital y ritonavir inducen el metabolismo del VCZ y reducen su concentración sérica.
  - Acción sugerida: En lo posible evitar la combinación o realice MAF de VCZ.
- El VCZ es metabolizado por CYP2C19, CYP2C9, y CYP3A4, el VCZ incrementa la concentración sérica de omeprazol, fenitoína, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus (debe evitarse), astemizol, cisaprida, alcaloides de la ergotamina, quinidina, terfenadina, anticoagulantes cumarínicos, estatinas, benzodiacepinas y prednisolona.
  - Acción sugerida: disminuir dosis de tacrolimus en 2/3, disminuir dosis de ciclosporina en 1/2, monitorización terapéutica de los fármacos inmunosupresores, evitar la combinación con inhibidores de mTOR o sirolimus, evitar la combinación cuando sea posible, o usar estos medicamentos con precaución y a dosis más bajas.
- La cimetidina puede aumentar la concentración sérica de VCZ.

- Es contraindicada su administración conjunta con terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, porque produce prolongación del espacio QT y torsades de pointes.
  - Acción sugerida: evitar la combinación.

Efectos adversos:

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

d. Posaconazol

Interacción con otros fármacos:

- El PCZ tiene menos interacciones que el ITZ y el VCZ.
- Es un potente inhibidor de la CYP3A4, y eleva la concentración sérica de ciclosporina, tacrolimus, rifabutina, midazolam y posiblemente de cualquier fármaco que sea metabolizado por el CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina).
  - Acción sugerida: disminuir la dosis tacrolimus en 2/3, disminuir niveles de ciclosporina en 1/4, monitorización terapéutica de los fármacos inmunosupresores.
- Se debe evitar la asociación de PCZ con cimetidina, fenitoína, rifabutina y sirolimus.
  - Acción sugerida: en lo posible evitar la combinación o realizar MAF de PCZ

Efectos adversos:

- El PCZ produce fatiga, cefalea, dolor ocular, somnolencia, sequedad de boca, anorexia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea, trastornos menstruales, toxicodermia y elevación de las transaminasas.

- Con la administración prolongada se han observado casos de insuficiencia suprarrenal y prolongación del QT.
- Produce síndrome hemolítico-urémico, púrpura trombocitopénica trombótica (especialmente en pacientes tratados simultáneamente con ciclosporina o tacrolimus) y neuropatía periférica en caso de un tratamiento prolongado.

e. Isavuconazol

Interacción con otros fármacos:

- El ISZ está contraindicado con el QT largo congénito.
- Es inhibidor moderado de CPY3A4 y CPY3A5, e inductor de CPY2B6.
- Los niveles de ISZ aumentan con la administración conjunta con KTZ, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbitúricos de larga acción, fenitoína, efavirenz, oxacilina, etravirina y ritonavir a altas dosis (>200 mg c/12 horas).

- Debe utilizarse con cuidado al asociarse con lopinavir/ritonavir, atorvastatina, ciclosporina, sirolimus, tacrolimus, midazolam, bupropion, micofenolato, digoxina.
    - Acción sugerida: monitorización terapéutica de las dosis de tacrolimus y ciclosporina; no se requiere reducción empírica mientras se espera de monitorización terapéutica de los fármacos inmunosupresores, considerar la reducción temprana de la dosis con sirolimus

Efectos adversos:

El ISZ produce nausea, vómito, diarrea, cefalea, elevación de las pruebas hepáticas, hipocalemia, constipación, disnea, tos, edema periférico, dolor de espalda y prolongación del QT.

4. 5-Flucitosina

Mecanismo de Acción:

La 5-FC es un análogo sintético de la citosina. Después de la administración, la citosina permeasa absorbe la 5-FC en la célula fúngica, y la citosina desaminasa la desamina a 5-fluorouracilo. El 5-fluorouracilo se convierte posteriormente en trifosfato de 5-fluorouridina. A diferencia del ácido uridílico, este compuesto se incorpora al ácido ribonucleico (ARN) fúngico, lo que da como resultado la inhibición de la síntesis de proteínas. Además, el 5-fluorouracilo se puede metabolizar a 5-fluorodesoxiuridina monofosfato mediante la pirofosforilasa monofosfato de uridina. Este compuesto inhibe la timidilato sintetasa, la fuente principal de timidina en la biosíntesis de ADN, debido a la incapacidad de la enzima para eliminar el átomo de flúor.

Resistencia antifúngica:

La 5-FC es conocida por su rápido desarrollo de resistencia, por lo tanto, se usa solo en terapia combinada con AmB y triazoles.

La resistencia secundaria se desarrolla con facilidad y casi invariablemente ocurre si se emplea en monoterapia, este fenómeno se produce por mutaciones en los genes que regulan la fosforilación de los productos derivados de la fluorocitosina. La resistencia primaria y secundaria en *Candida spp*. es clínicamente relevante, y han surgido como consecuencia de alteraciones en los genes FCY2, FCY1 y FUR1 responsables de la captación y conversión de 5-FC, respectivamente. La resistencia intrínseca a la 5-FC es frecuente en levaduras y en casi todas las especies de hongos miceliales, debido a mutaciones en el gen que codifica la citosina de aminasa.

Interacción con otros fármacos:

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

Efectos adversos:

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

Candida auris

C. auris es un patógeno emergente que tiene especial relevancia como hongo resistente. *C. auris* ha sido clasificada como una amenaza global grave según el CDC de Atlanta, EE.UU. (*Centers for Disease Control and Prevention*, por sus siglas en inglés). Lo más preocupante de este agente etiológico es su capacidad para albergar múltiples determinantes de resistencia y mostrar características de transmisión similares a las bacterias, teniendo el potencial de propagación nosocomial.

La mayoría de los aislamientos de *C. auris* en los EE. UU. han sido resistentes a los antifúngicos azoles, lo que hace que las equinocandinas sean de vital importancia como modalidad de tratamiento para las infecciones por esta levadura. Recientemente se ha descrito dos grupos de cepas de C. auris resistentes a la equinocandina, algunas de las cuales eran panrresistentes, lo que ha generado preocupación sobre esta especie y su capacidad para propagarse dentro de los centros de atención médica. Igualmente, es preocupante la falta de opciones farmacológicas para las infecciones por *C. auris* panresistente.

Tabla 1. Estrategias para prevención y tratamiento de la EFI.

Estrategia	Definición	Ventajas	Limitaciones
Profilaxis Universal	Administración del tratamiento antifúngica durante un período definido como prevención del desarrollo de una EFI.	• Efectivo y logísticamente sencillo.	• Toxicidad del fármaco. • Desarrollo de resistencia antifúngica. • Costos incurridos en pacientes que nunca desarrollaran una EFI.
Tratamiento Empírico	Inicio de un tratamiento ante la sospecha de una EFI en función de las características clínicas (Ej. tratamiento antifúngico en padentes con fiebre persistente, a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado, sin una fuente conocida y en el contexto de una neutropenia).	• Resultados mejor documentados en el contexto de fiebre neutropénica de origen desconocido.	• El esperar hasta que aparezcan signos o síntomas de una EFI retrasa un tratamiento potencialmente efectivo.
Tratamiento Anticipado	Inicio del tratamiento basado en el monitoreo seriado de biomarcadores y/o de estudios imagenológico, para tratamiento temprano de la EFI.	• Dirigido a aquellos pacientes con más probabilidades de beneficiarse de un tratamiento antifúngico. • Facilita el inicio temprano de un tratamiento antifúngico, lo que mejora los resultados. • La monitorización a partir de sangre no es invasiva.	• La efectividad es basada en el desempeño de la estrategia de detección en diferentes poblaciones de pacientes. • Es difícil de incorporar en el manejo ambulatorio. • Costo de las pruebas de detección. • Todavía no ha demostrado que mejore la morbilidad y mortalidad asociada a la EFI.
Tratamiento Dirigido / Definitivo	Tratamiento de pacientes que cumplen con criterios de una EFI demostrada o probable.	• Los agentes antifúngicos actualmente disponibles son efectivos en algunos pacientes.	• Esperar hasta que aparezcan signos o síntomas de una EFI retrasa un tratamiento potencialmente efectivo.

Referencias: EFI: Enfermedad fúngica invasora. Adaptado de: Ghannoum M, Perfect J. Antifungal Therapy, 2nd Edition. New York. CRC Press. 2019. 2nd ed. Ghannoum M, Perfect J, editors. New York: CRC Press; 2019.

Tabla 2. Parámetros PK/PD de los antifúngicos.

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

Referencias: EPA: Efecto Post-antifúngico. Adaptado de: Lewis RE. Mayo Clin Proc. 2011;86(8):805–17; Bellmann R, Smuszkiewicz P. Infection. 2017;45(6):737–79.

Tabla 3. Fármacos antifúngicos sistémicos Farmacocinética/Farmacodinamia.

Fármacos		Farmacocinética	
EQUINOCANDINAS	*Caspofungina*	$C_{máx}$	12 mg/L (con 50 mg IV.)
		ABC_{24h}	75 mg x h/L (con 50 mg/d IV.)
		$T^{½}$	9-11 h
		Fijación proteica	97 %
		Vd	0,3 L/kg
	Anidulafungina	$C_{máx}$	7,2 mg/L (con 100 mg IV.)
		ABC_{24h}	105 mg x h/L (con 100 mg/d IV.)
		$T^{½}$	26 h
		Fijación proteica	99 %
		Vd	0,56 L/kg
	Micafungina	$C_{máx}$	7 mg/L (con 100 mg IV.)
		ABC_{24h}	103 mg x h/L (con 100 mg/ IV.)
		$T^{½}$	15 h
		Fijación proteica	>99 %
		Vd	0,3 L/kg
POLIENOS	*Anfotericina B deoxicolato*	$C_{máx}$	2 mg/L (con 50 mg IV.)
		ABC_{24h}	17 mg x h/L (con 50 mg IV.)
		$T^{½}$	24h
		Fijación proteica	>90 %
		Vd	4 L/kg
	Anfotericina B liposomal	$C_{máx}$	80 mg/L (con 5 mg/kg/d IV.)
		ABC_{24h}	555 mg x h/L (con 5 mg/kg/d IV.)
		$T^{½}$	24-30 h
		Fijación proteica	90 %
		Vd	0,15 L/kg
	Anfotericina B complejo lipídico	$C_{máx}$	1,7 mg/L (con 5 mg/kg/d IV.)
		ABC_{24h}	14 mg x h/L (con 5 mg/kg/d IV.)
		$T^{½}$	19-45 h
		Fijación proteica	90 %
		Vd	130 L/kg

Referencias: Cmáx: Concentración máxima (pico sérico); ABC24h: Área bajo la curva (fármaco total, incluyendo unido a proteínas) 24h; T½: Semivida de eliminación; Vd: Volumen de distribución; CME: Concentración mínima efectiva; CMI: Concentración mínima inhibitoria; h: Hora; g: Gramos; min: Minuto; IV.: Vía intravenosa; VO: Vía oral; kg: Kilogramo; L: Litro; mEq: Miliequivalente; mg: Microgramo; min: Minuto.

Adaptado de: Gilbert, D. N., Chambers, H. F., Saag, M. S., Pavia, A., Boucher, H. W., & Sanford, J. P. (2023). The Sanford guide to antimicrobial therapy 2023. 53rd edition. Sperryville, VA, USA: Antimicrobial Therapy, Inc; Ghannoum M, Perfect J. Antifungal Therapy, 2nd Edition. New York. CRC Press. 2019. 2nd ed. Ghannoum M, Perfect J, editors. New York: CRC Press; 2019; Bellmann R, Smuszkiewicz P. Infection. 2017;45(6):737–79; Cuenca-Estrella M. Rev Esp Quim. 2010;23(4):169–76; Lewis RE. Mayo Clin Proc. 2011;86(8):805–17; Nett JE, Andes DR. Infect Dis Clin North Am. 2016 Mar,.30(1):51-83; Andes DR. Infect Dis Clin North Am. 2016 Mar,.30(1):51-83.

Continua ///

///Sigue

Tabla 3. Fármacos antifúngicos sistémicos Farmacocinética/Farmacodinamia.

Fármacos		Farmacocinética	
AZOLES	*Fluconazol*	$C_{máx}$	6 mg/L con 100 mg oral, 20-30 mg/L con 400 mg VO.
		ABC_{24h}	412 mg x h/L con 400 mg/d IV.
		$T_{½}$	30 h, 18 h en niños (en insuficiencia renal grave no hay datos)
		Fijación proteica	11%
		Vd	0,6-0,8 L/kg
	Itraconazol	$C_{máx}$	0,25-1 mg/L con 200 mg VO., 1,9 mg/L con 200 mg VO.
		ABC_{24h}	15 mg x h/L con 200 mg/d IV.
		$T_{½}$	20-42 h
		Fijación proteica	99%
		Vd	9 L/kg
	Voriconazol	$C_{máx}$	3-6 mg/L con 4 mg/kg IV.; 2-3 mg/L con 200 mg VO. (ambas en estado estacionario)
		ABC_{24h}	16 mg x h/L con 4 mg/d IV.
		$T_{½}$	6 h (en insuficiencia renal grave: no hay datos)
		Fijación proteica	60%
		Vd	4,6 L/kg
	Posaconazol	$C_{máx}$	0,22 mg/L
		ABC_{24h}	7,7-33,8 mg x h/L
		$T_{½}$	35 h
		Fijación proteica	98-99%
		Vd	4,9-18,8 L/kg
	Isavuconazol	$C_{máx}$	7,2 mg/L
		ABC_{24h}	121.4
		$T_{½}$	130
		Fijación proteica	99%
		Vd	450 L
FLUCITOSINA		$C_{máx}$	45mg/L con 2 g oral
		ABC_{24h}	825 mg x h/L con 6 g/d IV.
		T ½	3-5 h (en insuficiencia renal grave: 200 h)
		Fijación proteica	< 10%
		Vd	0,6 L/kg

Referencias: Cmáx: Concentración máxima (pico sérico); ABC24h: Área bajo la curva (fármaco total, incluyendo unido a proteínas) 24h; T½: Semivida de eliminación; Vd: Volumen de distribución; CME: Concentración mínima efectiva; CMI: Concentración mínima inhibitoria; h: Hora; g: Gramos; min: Minuto; IV.: Vía intravenosa; VO: Vía oral; kg: Kilogramo; L: Litro; mEq: Miliequivalente; mg: Microgramo; min: Minuto.

Adaptado de: Gilbert, D. N., Chambers, H. F., Saag, M. S., Pavia, A., Boucher, H. W., & Sanford, J. P. (2023). The Sanford guide to antimicrobial therapy 2023. 53rd edition. Sperryville, VA, USA: Antimicrobial Therapy, Inc; Ghannoum M, Perfect J. Antifungal Therapy, 2nd Edition. New York. CRC Press. 2019. 2nd ed. Ghannoum M, Perfect J, editors. New York: CRC Press; 2019; Bellmann R, Smuszkiewicz P. Infection. 2017;45(6):737–79; Cuenca-Estrella M. Rev Esp Quim. 2010;23(4):169–76; Lewis RE. Mayo Clin Proc. 2011;86(8):805–17; Nett JE, Andes DR. Infect Dis Clin North Am. 2016 Mar,.30(1):51-83; Andes DR. Infect Dis Clin North Am. 2016 Mar,.30(1):51-83.

Tabla 4. Interacciones medicamentosas de los azoles

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

Referencias: a: El tratamiento con voriconazol y / o posaconazol más sirolimus e itraconazol, voriconazol y/o tratamiento con posaconazol más el embarazo pueden presentar importantes contraindicaciones. +: Efectos leves; ++: Efectos moderados; +++: Efectos altos; ++++: Efectos muy altos; ↓: Disminución de la concentración plasmática; ↑: Aumento de las concentraciones plasmáticas. Adaptado de: Lass-Flörl C. Drugs. 2011 Dec 24;71(18):2405-19.

Tabla 5. Nuevos fármacos antifúngicos en estudios clínicos (parte I).

Clase	Nuevo Agente	Mecanismo de acción	Espectro de actividad
Inhibidores del glicosilfosfatidilinositol (GPI)	Fosmanogepix (APX001)	Inhibe la enzima fúngica Gwt1 para interrumpir la modificación de proteína postraduccional de anclaje GPI	*Candida spp.* **excepto** *C. krusei* *Cryptococcus spp.* *Aspergillus spp.* *Fusarium spp.* *Scedosporium spp.* *Lomentospora prolificans Purpureocillium lilacinum* *Rhizopus arrhizus* *Coccidioides spp.*
Triterpenoides	Ibrexafungerp (SCY-078)	Inhibe la 1,3- β-D-glucano sintasa	*Candida spp.* **incluyendo** *C. glabrata resistente a equinocandina y C. auris* *Aspergillus spp.* *Paecilomyces variotii Pneumocystis jirovecii*
Equinocandinas	Rezafungina (CD101)	Inhibe la 1,3- β-D-glucano sintasa	*Candida spp.* *Aspergillus spp.* *Pneumocystis jirovecii*
Polienos	Anfotericina B encocleada (MAT2203)	Se une al ergosterol para formar poros en la membrana celular fúngica	*Candida spp.* *Aspergillus spp.* *Cryptococcus spp.*
Tetrazoles	Oteseconazol (VT-1161), VT-1598	Inhibición de la enzima lanosterol 14-alfa-desmetilasa para interrumpir la síntesis de ergosterol	**Candida spp. incluyendo** *C. glabrata* resistente a fluconazol y equinocandina *Cryptococcus spp.* *Coccidioides spp.* *Histoplasma capsulatum Blastomyces dermatitidis Aspergillus spp.* *Rhizopus arrhizus*
Triazoles	Olorofim (F901318)	Inhibe la enzima de biosíntesis de pirimidina dihidroorotato deshidrogenasa	*Aspergillus spp.* *Scedosporium spp.* *Lomentospora prolificans* *Fusarium spp.* *Histoplasma capsulatum* *Blastomyces dermatitidis* *Coccidioides spp.*

Referencias: EFI: Enfermedad fúngica invasora; VVC: Vulvovaginitis candidiásica. Adaptado de: Jacobs SE, Zagaliotis P, Walsh TJ. Novel antifungal agents in clinical trials. F1000Res. 2022 Jan 12; 10:507.

Tabla 5. Nuevos fármacos antifúngicos en estudios clínicos (parte II).

Clase	Nuevo Agente	Ensayos clínicos de fase 2 y 3 completados/en curso	Ventajas potenciales
Inhibidores del glicosilfosfatidilinositol (GPI)	Fosmanogepix (APX001)	En curso: Tratamiento de EFI por Aspergillus spp o mohos raros (NCT04240886) Tratamiento de candidemia o candidiasis invasora por (NCT04148287) Tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos (NCT03604705)	Amplio espectro y activo contra hongos altamente resistentes.
Triterpenoides	Ibrexafungerp (SCY-078)	Terminado: • Terapia reductora para candidemia y/o candidiasis invasora (NCT02244606) • Tratamiento de CVV aguda (DOVE, NCT03253094; VANISH-303, NCT03734991; NCT02679456) En curso: • Tratamiento en pacientes con enfermedades fúngicas refractarias o intolerantes (FURI, NCT03059992) • Combinación de Ibrexafungerp y voriconazol para el tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasora (NCT03672292) • Tratamiento de la infección por Candida auris (CARES, NCT03363841) • Prevención de CVV recurrente (CANDLE, NCT04029116) • Tratamiento de la CVV aguda (Vanish 306, NCT03987620)	• Activo contra especies de Candida resistentes • Primer inhibidor biodisponible por vía oral de 1,3- β-D-glucano sintasa • Terapia combinada contra la aspergilosis invasora • Terapia fungicida oral contra *Candida spp.*, incluida la desescalada de la candidemia
Equinocandinas	Rezafungina (CD101)	Terminado: • Tratamiento de candidemia y/o candidiasis invasora con reducción gradual de fluconazol (STRIVE, NCT02734862) • Tratamiento de CVV aguda de moderada a grave (RADIANT, NCT02733432) En curso: Tratamiento de candidemia y/o candidiasis invasora (ReSTORE, NCT03667690) Prevención de la enfermedad fúngica invasora en pacientes sometidos a TCH alogénico (ReSPECT, NCT04368559)	La vida media prolongada permite una dosificación semanal No hepatotóxico La actividad puede prevenir la neumonía por *Pneumocystis*
Polienos	Anfotericina B encocleada (MAT2203)	Terminado: • Tratamiento de CVV (NCT02971007) En curso: • Tratamiento de la candidiasis mucocutánea refractaria (NCT02629419) • Tratamiento de la meningitis criptocócica en pacientes infectados por el VIH (EnACT, NCT04031833)	Formulación oral Menos toxicidad que el desoxicolato y las formulaciones lipídicas de anfotericina B
Tetrazoles	Oteseconazol (VT-1161), VT-1598	Completado (Oteseconazol): • Tratamiento de la onicomicosis de las uñas de los pies (NCT02267356) • Tratamiento de CVV recurrente (NCT02267382) • Tratamiento de la candidiasis vaginal aguda (NCT01891331) En curso (oteseconazol): • Tratamiento de CVV recurrente (NCT02267382, NCT03562156, NCT03561701, NCT03840616) • Tratamiento de la tiña del pie (NCT01891305)	• El objetivo de la enzima específica de hongos conduce a menos interacciones farmacológicas • Amplio espectro contra levaduras, hongos endémicos y mohos (VT-1598)
Triazoles	Olorofim (F901318)	En curso: • Tratamiento de EFIs por hongos resistentes (FORMULA-OLS, NCT03583164)	• Activo contra mohos altamente resistentes.

Referencias: EFI: Enfermedad fúngica invasora; VVC: Vulvovaginitis candidiásica. Adaptado de: Jacobs SE, Zagaliotis P, Walsh TJ. Novel antifungal agents in clinical trials. F1000Res. 2022 Jan 12; 10:507.

Bibliografía

1. Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, Pavia A, Boucher HW, Sanford JP. (2023). The Sanford guide to antimicrobial therapy 2023. 53rd edition. Sperryville, VA, USA: Antimicrobial Therapy, Inc.
2. Ghannoum M, Perfect J. Antifungal Therapy, 2nd Edition. New York. CRC Press. 2nd ed. Ghannoum M, Perfect J, editors. New York: CRC Press; 2019.
3. Mensa-Pueyo J, Gatell-Artigas J, García-Sánchez JE. Guía De Terapéutica Antimicrobiana. Barcelona, España: Antares; 2016.
4. Khanina A, Tio SY, Ananda-Rajah MR, Kidd SE, Williams E, Chee L, Urbancic K, Thursky KA; Australasian Antifungal Guidelines Steering Committee. Consensus guidelines for antifungal stewardship, surveillance and infection prevention, 2021. Intern Med J. 2021 Nov;51 Suppl 7(Suppl 1):18-36. doi: 10.1111/imj.15586.
5. Houšť J, Spížek J, Havlíček V. Antifungal Drugs. Metabolites. 2020 Mar 12;10(3):106. doi: 10.3390/metabo10030106.
6. Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. Mayo Clin Proc. 2011 Aug;86(8):805-17. doi: 10.4065/mcp.2011.0247.
7. Nett JE, Andes DR. Antifungal Agents: Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications. Infect Dis Clin North Am. 2016 Mar;30(1):51-83. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.012.
8. Ruiz-Camps I, Cuenca-Estrella M. Antifúngicos para uso sistémico [Antifungals for systemic use]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009 Jun;27(6):353-62. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2009.04.001.
9. Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. Infection. 2017 Dec;45(6):737-779. doi: 10.1007/s15010-017-1042-z.
10. Gonzalez JM, Rodriguez CA, Agudelo M, Zuluaga AF, Vesga O. Antifungal pharmacodynamics: Latin America's perspective. Braz J Infect Dis. 2017 Jan-Feb;21(1):79-87. doi: 10.1016/j.bjid.2016.09.009.
11. Cuenca-Estrella M. Antifúngicos en el tratamiento de las infecciones sistémicas: importancia del mecanismo de acción, espectro de actividad y resistencias. Rev Esp Quim. 2010;23(4):169–76. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/277261113_Antifungicos_en_el_tratamiento_de_las_infecciones_sistemicas_importancia_del_mecanismo_de_accion_espectro_de_actividad_y_resistencias
12. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. J Antimicrob Chemother. 2014 May;69(5):1162-76. doi: 10.1093/jac/dkt508.
13. John J, Loo A, Mazur S, Walsh TJ. Therapeutic drug monitoring of systemic antifungal agents: a pragmatic approach for adult and pediatric pa-

tients. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019 Nov;15(11):881-895. doi: 10.1080/17425255.2019.1671971.

14. *Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. Lancet Infect Dis. 2017 Dec;17(12):e383-e392. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30316-X.*
15. *Logan A, Wolfe A, Williamson JC. Antifungal Resistance and the Role of New Therapeutic Agents. Curr Infect Dis Rep. 2022;24(9):105-116. doi: 10.1007/s11908-022-00782-5.*
16. *Sanglard D. Emerging Threats in Antifungal-Resistant Fungal Pathogens. Front Med (Lausanne). 2016 Mar 15;3:11. doi: 10.3389/fmed.2016.00011.*
17. *Rivas-Pinedo P, Oñate JM, Berrio I, Celis AM, Fernández-Suarez H, Castañeda- Luquerna X, et al. Colombian consensus on the diagnosis and follow-up of invasive aspergillosis and Aspergillus disease in adult and pediatric patients. Infectio 2022; 26(3): 262-296. Disponible en https://www.researchgate.net/publication/363226839_Section_1_Colombian_consensus_on_the_diagnosis_and_follow-up_of_invasive_aspergillosis_and_Aspergillus_disease_in_adult_and_pediatric_patients_From_the_Colombian_Association_of_Infectious_Diseases_ACI*
18. *Oñate JM, Rivas-Pinedo P, Saavedra-Trujillo CH, Camacho-Moreno G, Enciso-Olivera L, Cuervo-Maldonado SI, et al. Colombian consensus for prophylaxis, treatment and prevention of invasive aspergillosis in adult and pediatric patients. Infectio 2022; 26(3): 297-339. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/362720455_Section_2_Colombian_consensus_for_prophylaxis_treatment_and_prevention_of_invasive_aspergillosis_in_adult_and_pediatric_patients_From_the_Colombian_Association_of_Infectious_Diseases_ACIN_Mycosis_Grou*
19. *Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, Nucci M, Neoh CF, Jenks JD, Lackner M, Sprute R, Al-Hatmi AMS, Bassetti M, Carlesse F, Freiberger T, Koehler P, Lehrnbecher T, Kumar A, Prattes J, Richardson M, Revankar S, Slavin MA, Stemler J, Spiess B, Taj-Aldeen SJ, Warris A, Woo PCY, Young JH, Albus K, Arenz D, Arsic-Arsenijevic V, Bouchara JP, Chinniah TR, Chowdhary A, de Hoog GS, Dimopoulos G, Duarte RF, Hamal P, Meis JF, Mfinanga S, Queiroz-Telles F, Patterson TF, Rahav G, Rogers TR, Rotstein C, Wahyuningsih R, Seidel D, Cornely OA. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. Lancet Infect Dis. 2021 Aug;21(8):e246-e257. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30784-2. Erratum in: Lancet Infect Dis. 2021 Apr;21(4):e81. .*
20. *Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Upda-*

te by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933.

21. *Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al; Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Lancet Infect Dis. 2019 Dec;19(12):e405-e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.*
22. *Pianalto KM, Alspaugh JA. New Horizons in Antifungal Therapy. J Fungi (Basel). 2016 Oct 2;2(4):26. doi: 10.3390/jof2040026.*
23. *Jacobs SE, Zagaliotis P, Walsh TJ. Novel antifungal agents in clinical trials. F1000Res. 2021 Jun 28;10:507. doi: 10.12688/f1000research.28327.2.*
24. *McCarthy MW, Kontoyiannis DP, Cornely OA, Perfect JR, Walsh TJ. Novel Agents and Drug Targets to Meet the Challenges of Resistant Fungi. J Infect Dis. 2017 Aug 15;216(suppl_3):S474-S483. doi: 10.1093/infdis/jix130.*

CONTENIDOS

Capítulo 1 - Listado de patógenos fúngicos prioritarios de OMS

Capítulo 2 - Generalidades

Capítulo 3 - Aspergilosis Invasiva

Capítulo 4 - Candidiasis Invasiva

Capìtulo 5 - Mucormicosis

Capítulo 6 - Fusariosis

Capítulo 7 - Histoplasmosis

Capítulo 8 - Criptococosis

Capítulo 9 - Esporotricosis

Capítulo 10 - Paracoccidioidomicosis

Capítulo 11 - Coccidioidomicosis

Capítulo 12 - Pneumocistosis

Capítulo 13 - Eventos epidemiológicos asociados a infecciones fúngicas

Capítulo 14 - Fármacos Antifúngicos para el Tratamiento de la Enfermedad Fúngica Invasora (EFI)

ISBN 978-987-4056-46-7

GILEAD, y el logo de GILEAD son marcas registradas de Gilead Sciences, Inc. o sus compañías relacionadas © 2022 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.