

# Las micosis en los pacientes infectados por el VIH en la era de los tratamientos antirretrovirales de gran eficacia

Juan Miguel Santamaría Jáuregui y Zuriñe Zubero Sulibarria

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital de Basurto, Bilbao y Departamento de Medicina, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, Bilbao, España

Antes de la era de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA), las micosis más relevantes en nuestro medio en pacientes con infección por el VIH han sido la criptococosis y la candidiasis; la primera por su gravedad y la segunda, por su frecuencia y por la aparición de resistencias a azoles en pacientes con enfermedad avanzada y candidiasis recidivante multitratada. Menor importancia clínica han tenido las infecciones sistémicas por *Aspergillus* o las infecciones de piel y anejos por *Pytirosporium*, *Trichophyton* o *Malassezia* spp. En nuestro país, lógicamente, las micosis endémicas han tenido un carácter anecdótico y básicamente se han limitado a algunos casos de histoplasmosis en pacientes con antecedentes de estancia o procedentes de zonas endémicas, principalmente de América Latina. La introducción generalizada de los TARGA y la consiguiente mejoría inmunológica ha originado un aumento claro de la supervivencia y una disminución de la progresión a sida [1]. Esto ha tenido una serie de consecuencias: en primer lugar una disminución de la incidencia global de la mayoría de las infecciones oportunistas (IO) tanto como eventos definitorios de sida como de complicaciones tras el diagnóstico de sida [2]. Las infecciones por hongos no han resultado una excepción ya que la incidencia de las mismas es ahora un 20-25% de las vistas previamente. Por otra parte, micosis asociadas con enfermedad avanzada como candidiasis multirresistente o aspergilosis son excepcionales hoy en día.

En segundo lugar la reconstitución inmune ha dado lugar a exacerbaciones clínicas tras iniciarse el TARGA (como en el caso de la criptococosis e histoplasmosis) [3], o la aparición de IO con una cifra de linfocitos CD4 mayor en pacientes tratados que en los no tratados [4]. Y en tercer lugar, dilemas en el manejo clínico como el retirar o no el tratamiento de mantenimiento en pacientes que han pasado una micosis sistémica y que presentan buena respuesta virológica e inmunológica al TARGA [5].

A pesar de la espectacular disminución de la incidencia de las IO en general y de las micosis en pacientes con infección por el VIH, sigue teniendo interés hablar de las micosis porque aun son enfermedades definitorias de sida, especialmente en el alto porcentaje de diagnósticos tardíos de infección por VIH en nuestro medio y porque siguen apareciendo en pacientes con fracaso terapéutico, bien sea por problemas de acceso a los recursos sanitarios, problemas relacionados con la adherencia o aparición de resistencias. Por otra parte los viajes y el incremento progresivo de inmigrantes infectados por el VIH puede originar un aumento de los casos de micosis endémicas, ya que algunas de ellas pueden provocar enfermedad no solo tras la exposición sino por reactivación de una infección crónica latente previa [6,7]. En esta breve revisión se tratará lo relativo a estos nuevos aspectos de las micosis en la era del TARGA, referenciando únicamente aquellas publicaciones o trabajos relevantes al respecto.

## Candidiasis

La infección por *Candida* en pacientes con infección por VIH es casi siempre superficial y afecta a la mucosa orofaríngea, esofágica o vaginal. La candidemia o las infecciones localizadas en otros órganos como sistema nervioso central (SNC), pulmón, ojos, etc., son poco frecuentes y aparecen generalmente en pacientes con otros factores predisponentes. La candidiasis orofaríngea (COF) tiene importancia porque es un marcador de inmunodeficiencia y ayuda al diagnóstico precoz de la infección por el VIH. Presenta varias formas clínicas: hipertrófica, eritematosa, pseudomembranosa o queilitis angular. Suele ser asintomática o presentar signos leves o moderados como picor o alteración del gusto. La candidiasis esofágica (CE) es la causa más frecuente de odinofagia / disfagia en pacientes con infección por el VIH y se asocia casi siempre con COF. En la práctica clínica, no es necesaria la realización sistemática de cultivos ni de estudios de sensibilidad a antifúngicos en la COF o CE por la buena correlación de la evolución clínica y la sensibilidad a azoles. Antes del uso generalizado del TARGA, la candidiasis oral y esofágica en pacientes con enfermedad avanzada era a menudo recidivante y el uso repetido de antifúngicos azólicos dio lugar a la aparición de resistencias a estos fármacos y a la emergencia de cepas de *Candida* no *Candida albicans*, de dudoso significado clínico y que reflejaban probablemente la exposición previa a azoles (candidiasis refractaria). La generalización del TARGA ha producido una disminución de la incidencia de candidiasis oroesofágica entre un 30-80%, incluso en pacientes con enfermedad avanzada, y un descenso en el número de cepas resistentes a azoles [9]. Por otra parte el inicio de TARGA ha permitido la resolución clínica de casos de pacientes

**Dirección para correspondencia:**  
Dr. Juan Miguel Santamaría Jáuregui  
Servicio de Enfermedades Infecciosas  
Hospital de Basurto, Bilbao,  
Vizcaya, España  
Tel.: +34 94 400 6000, X: 6075  
Fax: +34 94 400 6177  
E-mail: jsantama@hbas.osakidetza.net

©2002 Revista Iberoamericana de Micología  
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain)  
1130-1406/01/10.00 Euros

con candidiasis refractaria o resistente a azoles [10]. La candidiasis vulvovaginal recidivante es tres veces mayor en las mujeres con CD4 <200/mm<sup>3</sup> que en aquellas menos inmunosuprimidas y cuatro veces mayor que en las mujeres seronegativas [20]. Probablemente el beneficio ha sido similar, aunque no se dispongan de datos al respecto.

En el tratamiento de los casos leves de candidiasis oral puede usarse antifúngicos tópicos como nistatina o cotrimazol. Si es extensa, o en pacientes severamente inmunocomprometidos o con candidiasis esofágica, el tratamiento de elección es con fluconazol a dosis de 100mg/día durante 7-10 días. El ketoconazol y el itraconazol en cápsulas comparten una eficacia similar y parecidos problemas de biodisponibilidad y efectos adversos [11]. El itraconazol en suspensión tiene una eficacia equiparable al fluconazol [12]. La principal causa de fracaso terapéutico es el desarrollo de resistencia a los azoles. En este caso pueden responder a dosis más altas de azoles o bien a la anfotericina B tópica. Nuevos antifúngicos como el voriconazol presentan resistencias cruzadas con fluconazol [13]. No se recomienda profilaxis primaria ni tratamiento de mantenimiento de la candidiasis mucosa por ser un proceso que no amenaza la vida, por la potencial toxicidad, interacciones farmacológicas y desarrollo de resistencia a azoles. En casos recidivantes en pacientes con fracaso al TARGA podría indicarse la terapia supresiva con fluconazol [14].

## Criptococosis

La criptococosis es una infección micótica sistémica que generalmente se adquiere por vía inhalatoria y que tiene especial predilección por el SNC. Las infecciones en el sida están producidas fundamentalmente por *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* serotipos A y D. Con la introducción del TARGA la incidencia ha disminuido hasta considerarse hoy una complicación muy poco frecuente, habiendo pasado en España de una incidencia del 3,55 de los casos de sida de 1993 a 1,9% en 1998 [5]. La criptococosis en el sida aparece en pacientes con menos de 100 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>, preferentemente como afectación del SNC (con o sin participación extraneurológica), menos frecuentemente como síndrome febril sin focalidad o como afectación extraneurológica localizada [15].

### Afectación del SNC

Se comporta generalmente como una meningitis subaguda en el que a menudo faltan o son poco expresivos los síntomas clásicos de meningitis, y con escasa o nula pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La fiebre, malestar general y cefalea son los síntomas más habituales, mientras que solamente en el 20-30% de los casos se observan síntomas focales y/o rigidez de nuca. La presencia de alteración de conciencia suele deberse a hipertensión intracraneal y es un signo de mal pronóstico. La pérdida visual afecta al 1,1-3,3% de los pacientes. Suele ser bilateral, simétrica con defectos campimétricos y se asocia casi siempre con alteración de conciencia e hipertensión intracraneal. La presentación como masa cerebral (criptocoma) o mielitis son poco frecuentes. La coexistencia con criptococosis extraneurológica se observa en el 30-75% de los casos, siendo las principales localizaciones la pulmonar, sangre, médula ósea y tracto urinario.

En los tres primeros meses tras la introducción del TARGA se han descrito manifestaciones clínicas que se creen debidas a una respuesta inflamatoria por el restable-

cimiento inmunológico contra patógenos que previamente habían infectado al paciente con infección por el VIH (síndrome de reconstitución inmune) [3]. En el caso de la criptococosis ha dado lugar a diversas presentaciones clínicas como adenopatías cervicales o mediastínicas, lesiones cavidadas pulmonares o aumento de la presión intracraneal, con cultivos de sangre, adenopatía o LCR negativos, con buena evolución espontánea o con tratamiento corticoideo, pero sin interrupción de TARGA [15-18]. Por otra parte se han descrito casos de meningitis criptocócica en pacientes con TARGA con cifras mayores de CD4, con una presentación clínica en la que son más marcados los síntomas meníngeos y la pleocitosis en LCR [4,16].

### Afectación extraneurológica

Se han descrito una gran variedad de infecciones localizadas de las que destacamos la afectación pulmonar y la cutánea. La infección pulmonar es habitualmente asintomática y representa la puerta de entrada del hongo. La afectación pulmonar puede ser única primaria o bien como parte de una diseminación hematogena. La infección primaria pulmonar aislada suele presentarse como imágenes nodulares múltiples. La afectación por diseminación hematogena es generalmente de curso agudo y grave y con un patrón intersticial bilateral. Las lesiones cutáneas son relativamente frecuentes (10-15%) y pueden preceder a los síntomas de afectación del SNC, por lo que su reconocimiento puede ayudar al diagnóstico temprano. Se presentan habitualmente en cabeza, cara y cuello en forma de pápulas o pústulas o como lesiones herpetiformes o similares al *molluscum contagiosum*.

### Tratamiento

El tratamiento de elección es la anfotericina B a dosis de 0,7-1 mg/kg/día durante dos semanas o hasta alcanzar una dosis acumulada de 1 o 2 g seguido de fluconazol 400 mg al día durante 6-8 semanas. El tratamiento combinado con 5-fluorocitosina (5FC) no ha demostrado beneficio clínico añadido. El tratamiento con anfotericina B liposómica y anfotericina B complejo lipídico no han demostrado ser más eficaces pero sí menos nefrotóxicas que anfotericina B [19,20]. Dado su elevado precio, pueden quedar como alternativas en pacientes en lo que no pueda usarse anfotericina B. Los trabajos que evalúan el tratamiento de inducción con azoles, desaconsejan el uso de itraconazol o de fluconazol a dosis de 400 mg. El tratamiento combinado de fluconazol y 5 FC ha demostrado en pequeños estudios tasas de curación del 60-80%, por lo que puede ser una alternativa terapéutica.

### Evolución y pronóstico

Como criterios de mal pronóstico se han identificado la alteración del estado de conciencia, una presión de apertura del LCR > 250 mm de agua, un hemocultivo positivo o el patrón de sensibilidad del hongo. La mortalidad con el tratamiento de elección está entre el 5-18% y se asocia a hipertensión intracraneal, por esto en pacientes con presión de salida > 350 mm de agua o > 250 mm con alteración de conciencia se tratara de reducir la presión intracraneal [21]. Hasta la fecha, la resistencia del hongo no ha sido una causa significativa de fracaso terapéutico y solamente se han descrito casos aislados de resistencia a polienos o azoles [22].

## Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento es con fluconazol a dosis de 200 mg/día [23]. Como alternativas pueden considerarse la anfotericina B semanal a dosis de 1 mg/kg o itraconazol 200 mg/día pero con porcentajes de recaídas muy superiores. Una de las cuestiones que se ha suscitado es si la recuperación inmune secundaria al TARGA permite o no retirar el tratamiento de mantenimiento. Al menos en 12 pacientes con buena respuesta al TARGA (carga viral indetectable mas de seis meses y aumento de linfocitos CD4) se ha retirado la profilaxis secundaria o tratamiento de mantenimiento y tras periodos largos de seguimiento no se han producido recidivas de la meningitis criptocócica [24,25]. No obstante, la escasez de datos existentes explica que las guías de manejo de las IO en pacientes con infección por VIH, no aconsejen retirar el tratamiento de mantenimiento [5]. En la mujer embarazada en profilaxis secundaria con fluconazol, las anomalías faciales y esqueléticas asociadas al uso prolongado de este fármaco, aconsejan no emplearlo siendo preferible usar anfotericina B semanal al menos en el primer trimestre.

Aunque se ha demostrado que fluconazol e itraconazol disminuyen la incidencia de criptococosis en pacientes con enfermedad avanzada [26], no se recomienda su uso como profilaxis primaria dada la escasa incidencia en nuestro medio, toxicidad, potencial desarrollo de resistencias, etc.

## Aspergilosis

La patología por *Aspergillus* en los pacientes con sida es muy poco frecuente (0,39-0,9%). Generalmente aparece en pacientes con enfermedad avanzada (< 50 linfocitos CD4) y con otros factores de riesgo añadido como neutropenia y corticoterapia prolongada. La presentación clínica más frecuente es la pulmonar bien como nódulos o cavitaciones de predominio en lóbulos superiores de curso subagudo, como traqueobronquitis necrosante pseudomembranosa (ulceraciones y pseudomembranas) con obstrucción al flujo aéreo, como infiltrados uni o bilaterales de evolución rápida o bien en forma de aspergiloma [27]. En el diagnóstico microbiológico la presencia de *Aspergillus* en esputo o lavado broncoalveolar (LBA) en pacientes VIH con neutropenia o corticoterapia debe interpretarse como patógeno y no como contaminación. De las formas extrapulmonares las más graves son las del SNC generalmente por contigüidad de focos otorrinolaringológicos (ORL) (sinusitis y mastoiditis). La aspergilosis del SNC debe incluirse en el diagnóstico diferencial de lesiones hipodensas cerebrales en el paciente con enfermedad avanzada y factores predisponentes [28].

El tratamiento de elección es con anfotericina B o anfotericina lipídica en las formas graves o itraconazol en las formas menos graves. El pronóstico es muy malo, pero ahora que ha mejorado el pronóstico de la infección por el VIH se deben considerar tratamientos medicoquirúrgicos combinados en los casos de aspergilomas pulmonares, en lesiones focales del SNC o en otomastoiditis para evitar la diseminación al SNC [28,29].

## Micosis endémicas

Las micosis endémicas pueden producir cuadros diseminados en pacientes infectados por el VIH tanto por exposición aguda como por reactivación de infecciones latentes [7,29]. Dos de ellas, la histoplasmosis y la coccidioidomycosis están incluidas como enfermedades definitivas de sida y son endémicas del continente americano y del Caribe, la primera y del sudoeste de los Estados Unidos, norte de México y determinadas zonas de América Central y del Sur, la segunda. La blastomycosis se localiza fundamentalmente en EE.UU. y Canadá. La paracoccidioidomycosis es una micosis endémica de América del Sur. La penicilosis producida por *Penicillium marneffeii* lo es del sudeste asiático, sur de China y norte de Tailandia. Aunque *Sporothrix schenckii* es un hongo de distribución universal casi todos los casos en pacientes con infección por VIH se han descrito en zonas tropicales y subtropicales de América [7,30].

Todas ellas tienen en común una serie de características. En cuanto a la presentación clínica producen dos grandes tipos de cuadro: una forma aguda fulminante con fracaso multiorgánico, coagulación diseminada y muerte, y otro cuadro subagudo/crónico con fiebre, afectación general, linfadenopatías, hepatosplenomegalia, alteraciones cutáneas diversas y participación pulmonar y meníngea. El diagnóstico suele ser por visualización o cultivo en muestras de sangre, piel, médula ósea o ganglios. En todas ellas el tratamiento de inducción de primera elección en las formas graves es la anfotericina B dosis de 0,7-1 mg/kg/día durante dos semanas seguido de itraconazol a 400 mg/día (con excepción de la meningitis coccidioidomycótica en que se aconseja usar fluconazol). El tratamiento de mantenimiento con itraconazol se recomienda de por vida en todas ellas, excepto para la coccidioidomycosis en que es superior el fluconazol [29,31].

## Bibliografía

1. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, *et al.* Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 2001; 135: 17-26.
2. Detels R, Tarwater P, Phair JP, Margolick J, Riddler SA, Muñoz A for the Multicenter AIDS Cohort Study. Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after AIDS diagnosis. *AIDS* 2001; 15: 347-355.
3. De Simone JA, Pomerantz J, Babibchak T. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 33: 447-454.
4. Brambilla AM, Castagna A, Nocita B, *et al.* Relation between CD4 cell counts and HIV RNA levels at onset of opportunistic infections. *AIDS* 2001; 27: 44-48.
5. Recomendaciones del Consejo Asesor del Plan nacional sobre el sida. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones por hongos en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, 1999, Número 12.
6. Secretaría del Plan Nacional sobre el sida. Prevención del VIH/sida en inmigrantes y minorías étnicas. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo, 2001.
7. Karp CL, Neva AF. Tropical infectious diseases in human immunodeficiency virus infected patients. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 28947-28965.
8. Walmsley S, King S, McGeer A, Ye Y, Richardson S. Oropharyngeal candidiasis in patients with human immunodeficiency virus: Correlation of clinical outcome with in vitro resistance, serum azole levels, and immunosuppression. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1554-1561.
9. Martins MD, Lozano-Chiu M, Rex JH. Declining rates of oropharyngeal candidiasis and carriage of *Candida albicans* associated with trends toward reduced rates of carriage of fluconazole-resistant *C. albicans* in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1291-1294.
10. Valdez H, Gripshover BM, Salata RA, Lederman MM. Resolution of azole-resistant oropharyngeal candidiasis after initiation of potent combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12: 538.
11. Smith DE, Midgley J, Allan M, Connolly GM, Gazzard BG. Itraconazole versus ketoconazole in the treatment of oral and esophageal candidiasis in patients infected with HIV. *AIDS* 1991; 5: 1367-1371.
12. Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, *et al.* Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in Aids. *Am J Med* 1998; 104: 33-39.
13. Cuenca-Estrella M, Diaz-Guerra TM, Mellado E, Monzon A, Rodriguez-Tudela JR. Comparative in vitro activity of voriconazole and itraconazole against fluconazole-susceptible and fluconazole-resistant clinical isolates of *Candida* species from Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 432-435.
14. Berenguer J, Laguna F, Lopez Aldegue J, Moreno S. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antiretroviral de gran actividad. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2000; 9: 457-468.
15. Zuger A, Lovie E, Holzmann RS, Simberkoff MS, Rahal JJ. Cryptococcal disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: diagnostic features and outcome and treatment. *Ann Intern Med* 1986; 104: 234-240.
16. Woods MLH, McGinley R, Eisen DP, Alworth AM. HIV combination therapy: Partial immune reconstitution unmasking latent cryptococcal infection. *AIDS* 1998; 12: 1491-1494.
17. Lanfazami M, Trevenzoli M Garretta G, *et al.* Mediastinal lymphadenitis due to cryptococcal infection in HIV positive patients on highly active antiretroviral therapy. *Chest* 1999; 116: 848-849.
18. Jenny-Avitar FR. Paradoxical reactions to *Cryptococcus* in AIDS patients with immune reconstitution. 39<sup>th</sup> IDSA, 2001, Abstract 761.
19. Sharkey PK, Graybill JR, Johnson ES, *et al.* Amphotericin B lipid complex compared with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in the patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 315-321.
20. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, *et al.* Liposomal amphotericin B (Ambisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS associated meningitis. *AIDS* 1997; 11: 1463-1471.
21. Graybill JR, Sobel J, Saag M, *et al.* Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with aids and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 47-54.
22. Casadeval A, Spitzer ED, Webb D, Rinaldi MG. Susceptibilities of serial *Cryptococcus neoformans* isolates from patients with recurrent cryptococcal meningitis to amphotericin B and fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1383-1386.
23. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, *et al.* A controlled trial of fluconazol or amphotericin B to prevent the relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 1992; 326: 793-798.
24. Aberg JA, Price RW, Heeren DM, Pearce RB, Bredt B. Discontinuation of antifungal therapy for cryptococcosis after immunologic response to antiretroviral therapy. Programs and Abstracts of the 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco USA, 2000, Abstract 250.
25. Martinez E, Garcia Viejo MA, Marcos MA, *et al.* Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in HIV-infected patients responding to highly-active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 2615-2617.
26. Singh N, Barnish MJ, Berman S, *et al.* Low-dose fluconazol as primary prophylaxis for cryptococcal infection in aids patients with CD4 cell count < or =100mm<sup>3</sup>. Demonstration of efficacy in a positive multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1282-1286.
27. Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, Rich JD. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS. Review of 342 cases. *Chest* 1998; 114: 251-262.
28. Mylonakis E, Paliou M, Sax PE, Skolnik PR, Baron MJ, Rich JD. Central Nervous System Aspergillosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 269-280.
29. Lortholary O, Denning DW, Dupont B. Endemic mycoses: a treatment update. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 321-331.
30. Chariyalestar S, Shirisanthana T, Saengwongloey O, Nelson KE. Clinical presentation and risk behaviours of patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Thailand, 1994-1998: Regional variation and temporal trends. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 955-962.
31. Hecht FM, Wheat J, Korzun AH, *et al.* Itraconazol maintenance treatment for histoplasmosis in AIDS: a prospective, multicenter trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviro* 1997; 16: 100-107.