



# Interrupción de la profilaxis secundaria antifúngica en la histoplasmosis asociada al sida

Ricardo Negróni, Silvia H. Helou, Gabriela López Daneri, Ana M. Robles, Alicia I. Arechavala y Mario H. Bianchi

Unidad Micología del Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz, Buenos Aires, Argentina

## Resumen

Se presentan los datos clínicos de 21 pacientes con histoplasmosis asociada al VIH, que pudieron interrumpir la profilaxis secundaria antifúngica después de haber alcanzado una restitución parcial de su inmunidad por la administración de la terapéutica antirretroviral de gran actividad (TARGA). Este grupo de pacientes estaba constituido por 16 varones y cinco mujeres, con edades comprendidas entre los 32 y 54 años (media = 38,5 años). Todos presentaron formas diseminadas progresivas de histoplasmosis con localizaciones múltiples (piel, mucosas, hígado, bazo, pulmones y ganglios linfáticos). La mayor parte de ellos tenía además alguna enfermedad concomitante (especialmente tuberculosis y sarcoma de Kaposi). En el momento del diagnóstico el 66,6 % de los enfermos tenía recuentos de células CD4+ inferiores a 50 cel/ $\mu$ l y la carga viral promedio fue de 278.385 copias de ARN/ml. El tratamiento inicial de la histoplasmosis se realizó con 400 mg/día de itraconazol (ITZ) por vía oral en 14 de los enfermos, en tanto que los siete restantes fueron tratados con anfotericina B (AMB-D) por vía intravenosa (dosis media de 0,7 mg/kg/día). Una enferma debió recibir posaconazol 800 mg/día por no tolerar la AMB-D y responder parcialmente al ITZ. Como profilaxis secundaria antifúngica, 18 enfermos recibieron ITZ por vía oral (200 mg/día) y los otros tres fueron tratados con 50 mg de AMB-D por vía intravenosa dos veces por semana. Después de la TARGA por un lapso medio de 16,7 meses (10 a 32 meses), cinco pacientes tenían recuentos de células CD4+ superiores a 150 cel/ $\mu$ l y los 16 restantes presentaron recuentos por encima de 200 cel/ $\mu$ l; las cargas virales fueron indetectables (menos de 50 copias de ARN/ml) en 18 pacientes y todos estaban clínicamente asintomáticos. Después de interrumpida la profilaxis secundaria antifúngica, el seguimiento clínico abarcó lapsos que variaron entre seis meses y seis años (promedio 33,6 meses). Veinte de los 21 pacientes (95%) estaban clínicamente estables y no presentaron recaídas de la histoplasmosis, incluyendo a dos enfermos que abandonaron la TARGA. Una enferma que interrumpió el tratamiento antirretroviral, murió de una neumopatía bacteriana. Los datos aportados por este estudio, pese al reducido número de casos, parecen indicar que puede interrumpirse la profilaxis secundaria antifúngica en la histoplasmosis asociada al sida cuando el enfermo tiene dos recuentos de células CD4+ >150 cel/ $\mu$ l y está clínicamente asintomático.

## Palabras clave

Histoplasmosis, Sida, Interrupción de la profilaxis secundaria

## Dirección para correspondencia:

Dr. Ricardo Negróni  
Unidad Micología  
Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz  
Uspallata 2272 (1282). Buenos Aires, Argentina  
Tel.: + 54 114 304 4655, Interno 246  
Correo electrónico: hmmicologia@intramed.net.ar

Aceptado para publicación el 5 de julio de 2004

## Interruption of antifungal secondary prophylaxis in AIDS-related histoplasmosis

**Summary** The clinical data of 21 patients, suffering AIDS-related histoplasmosis, who were able to interrupt antifungal secondary prophylaxis, after achieving a partial restoration of the cell mediated immunity by HAART administration, are presented. They were 16 males and five females, whose ages varied between 32 and 54 years (mean = 38.5 years). All of them presented disseminated progressive forms of histoplasmosis, with multiple locations (skin, mucous membranes, liver, spleen, lymph nodes and lungs). The majority of the cases suffered other concomitant diseases (specially tuberculosis and Kaposi sarcoma), 66.6 % of the patients had less than 50 CD4+ cells/ $\mu$ l at the start of treatment and the average viral burden was 278,385 RNA copies/ml. The initial treatment consisted in 400 mg/day of itraconazole, by oral route, in 14 cases and the remaining seven patients were treated with amphotericin B, intravenously, at a daily dose of 0.7 mg/kg of body weight. One patient who did not tolerate amphotericin B and presented a partial response to itraconazole, was treated with posaconazole orally at a daily dose of 800 mg. Fourteen patients received oral itraconazole at a daily dose of 200 mg as a secondary prophylaxis, the remaining three patients were treated with intravenous amphotericin B, 50 mg twice a week. After HAART for an average lapse of 16.7 months (10 to 32 months), five cases showed CD4+ cells counts above 150 cells/ $\mu$ l and the remaining 16 presented more than 200 cells/ $\mu$ l; 18 of them had undetectable viral burden and all cases were asymptomatic. The follow up after secondary prophylaxis discontinuation varied between six months and six years (mean= 33.6 months). Twenty out of 21 patients (95 %) were clinically stable, without any manifestation of relapses, including two patients who abandoned HAART. One patient, who discontinued HAART, contracted a fatal bacterial pneumonia. Even though the limited number of cases, the data presented in this study seem to suggest that it is possible to interrupt antifungal secondary prophylaxis of histoplasmosis, when the patient is clinically asymptomatic and the CD4+ cells counts are above 150 cells/ $\mu$ l.

**Key words** Histoplasmosis, AIDS, Secondary prophylaxis interruption

La histoplasmosis es una micosis sistémica endémica producida por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum*. Este microorganismo presenta dos variedades patógenas para el hombre, *H. capsulatum* var. *capsulatum*, cuya distribución geográfica es universal, con un fuerte predominio en América, e *H. capsulatum* var. *duboisii* que se encuentra sólo en África [5,7].

La histoplasmosis presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde infecciones asintomáticas a formas graves y rápidamente fatales. La gravedad de las lesiones provocadas por esta micosis dependen de la densidad de la carga infectante y de la respuesta inmune del huésped, en especial de la inmunidad mediada por células [1,10]. Si los antígenos de *H. capsulatum* generan en el huésped la estimulación de los linfocitos T CD4+ con la producción de ciertas citocinas, como gamma-interferón e interleucina 12 (respuesta Th1), la infección será controlada.

Las formas diseminadas progresivas de histoplasmosis se observan en edades extremas (menores de un año y mayores de 60 años de edad) y en aquellas personas con déficit de la inmunidad mediada por células, en pacientes con tratamientos con corticosteroides o drogas antitumorales para controlar linfomas o leucemias, en receptores de trasplantes de órganos y enfermos con sarcoidosis o con sida [13-16].

En 1985 se reconoció a la histoplasmosis como una enfermedad indicadora de sida [17]. Las recidivas después del tratamiento exitoso para histoplasmosis diseminada progresiva se producen en el 10-20 % de los pacientes no infectados por el VIH y en más del 80% de los infectados por este virus [9,12]. Por esta razón, se ha recomendado el empleo de antifúngicos en carácter de profilaxis secundaria o tratamiento supresivo de las recidivas [9,12,14,15].

La introducción de la terapéutica antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha ocasionado cambios significativos en la epidemiología y el pronóstico de la histoplasmosis asociada al sida: ha disminuido la incidencia en los países industrializados [15], ha aumentado la supervivencia de los enfermos y ha permitido la recuperación de la respuesta inmune de los pacientes [16]. Esta última circunstancia ha hecho posible la interrupción de la profilaxis secundaria para la histoplasmosis en aquellos pacientes que presentaban recuentos de células T CD4+ superiores a 150 ó 200 cel/ $\mu$ l. Sin embargo, esta recomendación ha sido realizada sin aportar hasta el presente datos sobre el número de enfermos estudiados, duración del control de la evolución de la enfermedad, índice de abandonos o de recidivas [4,15,16].

El propósito de este trabajo es dar a conocer nuestra experiencia en la interrupción de la profilaxis secundaria para histoplasmosis en pacientes infectados por el VIH, que recuperaron su capacidad inmune por el empleo de la TARGA.

## Materiales y métodos

*Datos demográficos de los enfermos estudiados.* Se presentan los datos de 21 pacientes (16 varones y cinco mujeres), con edades comprendidas entre los 32 y los 54 años (media 38,5 años). Como conductas de riesgo para la infección por el VIH se encontraron los siguientes datos: adicción a drogas por vía intravenosa (12 pacientes), homosexualidad masculina o bisexualidad (cuatro), posible contagio heterosexual (dos) y de tres enfermos no se aportaron datos precisos.

*Manifestaciones clínicas de la histoplasmosis en el momento del diagnóstico.* Todos los enfermos presentaron fiebre y pérdida de peso como síntomas generales y se comprobaron las siguientes localizaciones de la histoplasmosis: piel (17 pacientes), mucosa bucal (11), pulmones (12), hepatosplenomegalia (15) y adenomegalias (14). Tres pacientes presentaron además tuberculosis diseminada, dos sarcoma de Kaposi y se comprobó un caso de cada una de las siguientes afecciones: sífilis, toxoplasmosis cerebral, criptococosis meníngea, retinitis por citomegalovirus, infección diseminada por *Mycobacterium avium-intracellulare*, herpes simple, herpes zoster, neumocistosis pulmonar y diabetes insulino-dependiente.

El diagnóstico de histoplasmosis fue confirmado por el aislamiento en cultivos de *H. capsulatum* y/o su observación al examen microscópico directo en biopsias de piel o mucosas, hemocultivos y mielocultivos. Las técnicas empleadas para los estudios micológicos han sido expuestas en trabajos anteriores [2,3]. El diagnóstico de infección por el VIH fue confirmado por una técnica de Westernblott [6]. La carga viral se determinó por el procedimiento HIV-1 RNA 3.0 assay (b-DWA<sub>7</sub> Versant, Bayer, Alemania). Los recuentos de células T CD4<sup>+</sup> se llevaron a cabo en un citómetro de flujo Cytoron Absolute (Ortho Diagnostic Systems, Johnson & Johnson Co., EE.UU.).

*Tratamiento antifúngico.* El tratamiento inicial de la histoplasmosis consistió en la administración de anfotericina B desoxicolato (AMB-D) por vía intravenosa, a la dosis media de 0,7 mg/kg/día o itraconazol (ITZ) en cápsulas, administradas por vía oral después de las comidas, a razón de 400 mg/día, divididos en dos tomas. En general se indicó AMB-D en los pacientes más graves o en los que padecían tuberculosis o tenían problemas digestivos. Catorce pacientes recibieron ITZ como tratamiento inicial y siete fueron tratados con AMB-D. Sólo una paciente que no toleró la AMB-D por hipocaliemia grave y no respondió totalmente al ITZ, recibió 800 mg/día de posaconazol, divididos en dos tomas después de las comidas, como tratamiento inicial y profilaxis secundaria. El tratamiento inicial se mantuvo hasta la remisión de la sintomatología de la micosis (en general tres meses) y se inició una profilaxis secundaria con ITZ (200 mg/día), salvo en tres pacientes que tenían tuberculosis que recibieron AMB-D (50 mg, por vía intravenosa, dos veces por semana). Después de seis meses de tratamiento supresivo, se redujo la dosis de ITZ a 100 mg/día. Los 21 pacientes recibieron esquemas antirretrovirales clásicos con la combinación de dos inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa y un inhibidor de la proteasa. En cuanto a las drogas empleadas, fueron las siguientes: 17 recibieron lamivudina, 13 estavudina, 11 efavirenz, ocho zidovudina, tres indinavir, tres nelfinavir, tres nevirapina, dos didanosina, un enfermo fue tratado con abacavir y otro con saquinavir. La profilaxis secundaria fue interrumpida cuando se comprobaron dos recuentos de células CD4<sup>+</sup> > 150 cel/µl, separados por tres meses de intervalo.

## Resultados y discusión

Antes de iniciar el tratamiento, los recuentos de células CD4<sup>+</sup> variaron entre menos de 1 cel/µl y 172 cel/µl (media = 40,5 cel/µl) y las cargas virales oscilaron entre 1.000 copias de ARN/ml y > 500.000 copias/ml. En el momento de la interrupción de la profilaxis secundaria estas determinaciones mostraron los siguientes resultados: los recuentos de células CD4<sup>+</sup> presentaron una media de 254 cel/µl (rango: 150 a 340 cel/µl) y 18 de los 21 pacientes tuvieron cargas virales indetectables (menos de 50 copias de ARN/ml). Los tres enfermos restantes presentaron cargas virales que variaron entre 81 y 2.044 copias de ARN/ml.

El tiempo de la administración de la TARGA, necesario para alcanzar la situación clínica e inmunitaria que permitió interrumpir la profilaxis secundaria, varió entre diez meses y 32 meses. (media = 16,7 meses). La duración del control posterior a la interrupción de la profilaxis secundaria varió entre seis meses y seis años, con un promedio de 33,6 meses. Tres enfermos abandonaron la TARGA. En la actualidad 20 de los 21 casos (95 %) están asintomáticos, incluyendo a dos que abandonaron el tratamiento antirretroviral. Una enferma que interrumpió dicha terapéutica, presentó una neumopatía bacteriana, aguda y fatal.

La histoplasmosis es la segunda micosis sistémica, potencialmente fatal, asociada al sida por orden de frecuencia en la Argentina. Se observa en el 4% de los enfermos infectados por el VIH que ingresan en el Hospital Francisco Javier Muñiz [12,14]. La mayoría presenta formas diseminadas progresivas, de evolución aguda o subaguda, con un síndrome infeccioso general y localizaciones múltiples (piel, mucosas, pulmones, hígado, bazo, ganglios linfáticos, etc.) [12,14]. Tal como se ha observado en otras áreas endémicas, la respuesta a los antifúngicos actualmente disponibles es buena, ya que entre el 70% y el 80% de los infectados por el VIH responden al tratamiento inicial [14-16]. La profilaxis antifúngica en los enfermos infectados por el VIH ha sido indicada en forma primaria y secundaria. La profilaxis primaria se indica en pacientes con recuentos de células CD4<sup>+</sup> inferiores a 150 cel/µl, cuando la incidencia de histoplasmosis diseminada de la zona es igual o superior al 10% por año [15,16]. De acuerdo a lo observado en nuestro medio, esta medida preventiva no ha sido indicada. Sin embargo es considerada muy eficaz en ciertas zonas endémicas, donde se emplea ITZ a razón de 200 mg/día y reduce la incidencia de histoplasmosis y criptococosis en un 70%, pero favorece la aparición de infecciones por *C. albicans* resistente a ITZ y fluconazol [15,16]. La profilaxis secundaria se aplica a pacientes que han finalizado el tratamiento inicial y están estables clínicamente. En general se emplea ITZ en las dosis antes mencionadas y, como segunda opción, AMB-D por vía intravenosa, en dosis de 50 mg dos veces por semana [4,9,12]. El fluconazol resultó menos eficaz, se observaron 30% de recaídas y se comprobó que un número significativo de cepas de *H. capsulatum* se tornaron resistentes a este triazol [16].

La introducción de la TARGA en nuestro país no tuvo el impacto esperado en la población que se atiende en el Hospital Francisco Javier Muñiz, en general enfermos de bajo nivel socio-económico y cultural. En un análisis que fue realizado en el año 2000, comprobamos que la incidencia de histoplasmosis asociada al sida no había disminuido [8,11] y que muy pocos de los pacientes que superaron el episodio inicial de histoplasmosis habían continuado bajo el control médico. Como complicación adicional muchos de estos casos no habían podido iniciar la TARGA debido a la cantidad de drogas que debían recibir

para controlar enfermedades relacionadas al sida [11].

Este panorama poco alentador se mantiene en este grupo de enfermos estudiados. La incidencia de la histoplasmosis en pacientes infectados por el VIH en el Hospital Francisco Javier Muñiz se ha mantenido entre 40 y 50 nuevos casos por año. De los enfermos incluidos en este estudio sólo tres estaban recibiendo TARGA en el momento de presentar la histoplasmosis diseminada y 16 de ellos conocían su situación de VIH-seropositivos. Estos 21 pacientes representan, por lo tanto, una reducida minoría de los casos de histoplasmosis relacionada al sida y tres de estos enfermos abandonaron la TARGA por decisión propia.

Los resultados obtenidos en este estudio parecen confirmar que puede suspenderse la profilaxis secundaria antifúngica en los pacientes VIH-seropositivos con histoplasmosis, cuando presentan dos recuentos de células CD<sub>4</sub> + > 150 cel/µl, separados por tres meses de intervalo

y están clínicamente asintomáticos. Esta decisión es independiente del resultado de las cargas virales, aunque en general coincide con cargas no detectables. Pese a que el número de enfermos es aún pequeño, lo observado en este grupo de pacientes confirma las indicaciones del grupo de expertos de la Organización Panamericana de la Salud [4].

El mayor problema de la población VIH-seropositiva de nuestro nosocomio continúa siendo su bajo nivel de información acerca de la TARGA, que hace que la mayoría sólo inicie este tratamiento después de la primera enfermedad indicadora grave y su escasa adherencia posterior.

## Bibliografía

- Alsip S, Dismukes WE. Approach to the patient with suspected histoplasmosis. In: Remington JS, Swart MN (Eds.) Current Clinical Topic in Infectious diseases. New York, Mc Graw-Hill, 1986: 254-296.
- Arechavala A, Robles AM, Negroni R, Bianchi M, Taborda A. Valor de los métodos directos e indirectos de diagnóstico en las micosis asociadas al sida. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1993; 35: 163-169.
- Bianchi M, Robles AM, Vitale R, Helou S, Arechavala A, Negroni R. The usefulness of blood cultures in the diagnosis of AIDS-related systemic mycoses: evaluation of a manual lysis-centrifugation method. Med Mycol 2000; 38: 77-80.
- Caligari Costa L, Dalla Negra M, Ferreira MS, Kaplan J, Negroni R, Weissenbacher M. Normas para la prevención de las enfermedades oportunistas en las personas infectadas por el VIH. Reunión de expertos realizada en Montevideo del 7 al 8 de julio de 2003. En prensa.
- Deepe G. *Histoplasma capsulatum*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.) Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica (5ª Ed). Buenos Aires, Ed. Médica Panamericana, 2002: 3289-3307.
- Deluchi JG, Petroni A. Métodos aplicados al diagnóstico y seguimiento de la infección por el HIV-1 en los adultos. En: Benetucci J (Ed.) Sida y enfermedades asociadas (2ª Ed.). Buenos Aires, Fundai, 2001: 53-96.
- Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Histoplasmosis. In: Kwon-Chung KJ, Bennett JE (Eds.) Medical Mycology. Philadelphia, Lea & Febiger, 1992: 464-513.
- Marques SA, Robles AM, Tortorano AM, Tuculet MA, Negroni R, Mendes RP. Mycoses associated with AIDS in the Third World. Med Mycol 2000; 38: 269-279.
- Mc Kinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Pierce M, Black JR, Baberg DM. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. Clin Infect Dis 1999; 28: 1049-1056.
- Negroni R. Clinical spectrum and treatment of classic histoplasmosis. In: Kushwaha RKS, Guarro J. (Eds.) Biology of dermatophytes and other keratinophilic Fungi. Bilbao, Revista Iberoamericana de Micología, 2000: 159-162.
- Negroni R. La histoplasmosis asociada al SIDA en los años del tratamiento antirretroviral (T.A.R.). El Muñiz Hoy 2000; 3: 102-107.
- Negroni R. Micosis asociadas con el SIDA. En: Benetucci J (Ed.) SIDA y enfermedades asociadas (2ª Ed). Buenos Aires, Fundai, 2001: 301-332.
- Negroni R, Robles AM, Arechavala A. Histoplasmosis progresiva. Estudio en un lapso de 10 años. Rev Argent Micol 1994; 17: 14-21.
- Negroni R, Robles AM, Arechavala A, Bianchi M, Helou S. Histoplasmosis relacionada al SIDA, su estado actual en la Argentina. Prensa Médica Argentina 1997; 84: 696-700.
- Wheat LJ. *Histoplasma capsulatum* (Histoplasmosis). In: Yu V, Weber R, Raoult E (Eds.) Antimicrobial Therapy and Vaccines. Volume I: Microbes (2nd Ed). New York, Apple Trees Production, 2002: 1069-1079.
- Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. In: Walsh TJ, Rex JH (Eds.) Fungal Infections, Part II. Infect Dis Clin N Am 2003; 17: 1-19.
- Wheat LJ, Slama TG, Zeckel ML. Histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1985; 78: 203-210.