

Interrupción exitosa de la profilaxis secundaria antifúngica en la criptococosis asociada al SIDA

R. NEGRONI*, S.H. HELOU, G. LÓPEZ DANERI, A.M. ROBLES, A.I. ARECHAVALA, M. H. BIANCHI

Unidad Micología. Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz. Uspallata 2272. (1282). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

** Correspondencia. E-mail: ricardox@janssen.com.ar*

RESUMEN

Se presentan los datos clínicos de 22 pacientes con criptococosis asociada al VIH que interrumpieron la profilaxis antifúngica secundaria, después de haber recibido la terapéutica antirretroviral de gran actividad (TARGA). Fueron 14 varones y 8 mujeres con edades comprendidas entre los 15 y los 50 años (X: 34 años). Todos presentaron un síndrome infeccioso general grave y 19 tuvieron meningoencefalitis. En el momento del diagnóstico 59% de los enfermos tenía recuentos de células CD₄+ < 50/μL, la mediana de las cargas virales fue de 134.804 copias ARN/ml y la mediana de los títulos de antigenemia fue de 1/3.000. El tratamiento del episodio agudo se realizó con anfotericina B por vía venosa (0,7 mg/kg/día) o fluconazol (600 a 800 mg/día), hasta la negativización de los cultivos de LCR. La profilaxis secundaria consistió en la administración oral de 200 mg diarios de fluconazol ó 2 dosis semanales de 50 mg de anfotericina B. La profilaxis secundaria antifúngica fue interrumpida cuando los enfermos habían recibido la TARGA por un lapso medio 19 meses, la mediana de los recuentos de células CD₄ + fue de 249/μl. Todos estaban asintomáticos y en buen estado general. El lapso medio de seguimiento posterior fue de 22 meses y ningún enfermo experimentó recidivas de su micosis.

Palabras clave: SIDA, criptococosis, profilaxis secundaria, interrupción de profilaxis secundaria

SUMMARY

Successful discontinuation of antifungal secondary prophylaxis in AIDS-related cryptococcosis. The clinical and laboratory data of 22 patients with AIDS related cryptococcosis who were able to interrupt antifungal secondary prophylaxis after HAART administration, are presented. They were 14 males and 8 females, between 15 and 50 years old (X: 34 years old). All patients presented fever and severe deterioration of their general health status, and 19 exhibited a meningeal syndrome. At the start of antifungal treatment, 59% of the cases presented < 50 CD₄ + cells/μl, the median viral burden was 134,804 RNA copies/ml and the median titer of serum cryptococcal antigen was 1/3,000. Amphotericin B by intravenous route, (0.7 mg/kg/day) or fluconazole (600 to 800 mg/day) were given as a treatment of the initial episode, up to CSF cultures negativization. Oral fluconazole (200 mg/day) or intravenous amphotericin B, 50 mg twice a week, were given as a secondary prophylaxis. The secondary prophylaxis was interrupted when the patients had received HAART for an average lapse of 19 months (6 to 36 months) and the median CD₄ + cells counts was 249/μl. The follow up after secondary prophylaxis discontinuation lasted for a median lapse of 22 months. These data seem to show that secondary prophylaxis is not necessary when the patient are clinically asymptomatic and the CD₄ + cells counts are above 150/μl.

Key words: cryptococcosis, AIDS, secondary prophylaxis discontinuation

INTRODUCCIÓN

La criptococosis es la micosis sistémica que se asocia con mayor frecuencia al síndrome de inmunodeficiencia adquirida, representa también la causa más frecuente de meningoencefalitis asociada a esta infección y es una de las principales causas de muerte en el Hospital Francisco Javier Muñiz (13). Esta micosis se presenta clínicamente con un síndrome infeccioso general, un cuadro meningoencefalítico incompleto, manifestaciones respiratorias y con menor frecuencia se observan otras localizaciones de esta infección fúngica, como piel, ganglios linfáticos, vías urinarias, etc.(14) El SIDA es el factor de riesgo más importante para la criptococosis progresiva. La mayor parte de los casos, alrededor del 90%, presenta un cuadro meningoencefalítico incompleto como principal manifestación clínica y aproximadamente el 10% sólo tiene fiebre y criptococemia. Es una complicación tardía de la infección por VIH y suele aparecer en pacientes con recuentos de células CD₄ positivas inferiores a 100/μl (3, 6, 13, 14, 21).

La introducción de la terapéutica antirretroviral de gran actividad (TARGA) produjo cambios significativos en la epidemiología y el pronóstico de la criptococosis asociada al sida en los países industrializados (8, 22, 23) Redujo la incidencia de la criptococosis, aumentó la supervivencia de los enfermos y permitió la recuperación de la respuesta inmune de los mismos (22, 23). Este último hecho hizo posible la interrupción exitosa de la profilaxis antifúngica secundaria en aquellos pacientes que presentaron recuentos de células CD₄ positivas superiores a las 150/μl. Sin embargo, los trabajos publicados presentan un número reducido de casos, excepto un estudio multicéntrico multinacional que incluyó a 100 pacientes y en el cual participamos, 6 de los enfermos incluidos en este estudio fueron enrolados en esta investigación multicéntrica multinacional (1, 12, 18, 20, 24).

El propósito de esta comunicación es dar a conocer la experiencia acumulada en el consultorio externo de la Unidad Micología del Hospital Francisco Javier Muñiz y agregar así, un mayor número de pacientes a los comunicados en la bibliografía internacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Datos demográficos de los casos estudiados

Se presentan los datos clínicos y epidemiológicos de 22 pacientes, 14 varones y 8 mujeres, con edades comprendidas entre los 15 y los 50 años (promedio: 34 años). Como conductas de riesgo para infección por el VIH se encontraron los siguientes datos: adicción a drogas por vía venosa 11 casos, posible contagio heterosexual 7 casos, homosexualidad masculina o bisexualidad 3 casos y un paciente recibió múltiples transfusiones de suero y plasma después de una quemadura extensa, en una época previa al control sistemático de estos hemoderivados.

Manifestaciones clínicas de la criptococosis y enfermedades asociadas en el momento del diagnóstico

Todos los pacientes presentaron signos y síntomas de un cuadro infeccioso general, caracterizado por fiebre, astenia, anorexia y pérdida de peso; 19 enfermos tuvieron manifestaciones de un síndrome meníngeo incompleto, tales como cefalea, vómitos y ligera rigidez de nuca; dos casos exhibieron síntomas predominantemente respiratorios con tos, expectoración mucosa e infiltrados pulmonares difusos y uno de ellos tuvo además adenomegalias cervicales palpables y reblandecidas. En este grupo de pacientes se observaron las siguientes infecciones concomitantes: tuberculosis 7 casos (2 de ellos multirresistentes), hepatitis C 6 casos, hepatitis B 5 casos, neumocistosis 4 casos y 1 caso cada uno de criptosporidiosis, toxoplasmosis cerebral, herpes zoster y herpes simple.

Diagnóstico micológico y de la infección por VIH

El diagnóstico micológico se basó en 19 casos, en el hallazgo de levaduras capsuladas en el examen microscópico directo del sedimento del LCR, en preparaciones al estado fresco montadas con tinta china diluida y el posterior aislamiento en cultivos, de *Cryptococcus neoformans* a partir de la misma muestra clínica. En los restantes 3 pacientes la criptococosis se diagnosticó por la obtención de hemocultivos positivos. En uno de estos tres enfermos se encontró además *C. neoformans* en el material de aspiración ganglionar y en la muestra de expectoración. Los procedimientos de estudio micológico de las diversas muestras clínicas han sido publicados en trabajos anteriores (2, 4, 14).

La antigenemia y la antígenorraquia se determinaron mediante la técnica de aglutinación de partículas de látex sensibilizadas con gamma-globulina de conejo anti-polisacárido capsular de *C. neoformans* (IMMY-Crypto antigen detection system, Norman, O.K. U.S.A.) (2, 3).

El diagnóstico de la infección por el VIH fue realizado mediante técnicas de ELISA y confirmación por Westernblott (7). La carga viral se determinó por el procedimiento de *HIV-1 RNA 3.0 assay (b-DWA)* Versant, Bayer, Germany. Los recuentos de células CD₄ positivas se llevaron a cabo en un citómetro de flujo *Cyton Absolute, Ortho Diagnostic Systems* (Johnson & Johnson Co. U.S.A.).

Tratamiento antifúngico

El tratamiento inicial de la criptococosis consistió en la administración de anfotericina B por vía venosa, a razón de 0,7 mg/kg/día, durante un lapso mínimo de 3 semanas. Luego se prosiguió con fluconazol, por vía oral o intravenosa en dosis de 600 u 800 mg/día hasta la negativización de los cultivos del LCR. En este momento se inició la profilaxis secundaria con fluconazol a razón de 200 mg/día. Tres pacientes que debían ser tratados con rifampicina por su tuberculosis recibieron dos dosis semanales de 50 mg de anfotericina B intravenosa en reemplazo del fluconazol.

La profilaxis secundaria fue interrumpida cuando se comprobaron dos recuentos de células T CD₄ positivas superiores a 150/μl separados por 3 meses de intervalo.

Tratamiento antirretroviral

Todos los casos fueron tratados con tres o cuatro drogas antirretrovirales, de acuerdo a esquemas clásicos; 11 enfermos recibieron 2 inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa y un inhibidor de proteasa; 10 pacientes fueron tratados con tres inhibidores de la transcriptasa inversa, 2 nucleosídicos y 1 no nucleosídico y 1 caso recibió tres inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa.

Estudios estadísticos

Para comparar los resultados al inicio del tratamiento y en el momento de la interrupción de la profilaxis antifúngica secundaria, se utilizó el test t para muestras pareadas o el test de rangos signados de Wilcoxon, de acuerdo con el tipo de distribución de los datos analizados (16).

RESULTADOS

Los datos de los recuentos de células CD₄ positivas, de las cargas virales, de los hemogramas y de las antigenemias para el polisacárido capsular de *C. neoformans* en los enfermos estudiados al inicio del tratamiento y en el momento de interrumpir la profilaxis secundaria antifúngica, están consignados en la Tabla 1.

El tiempo de la administración de la TARGA necesario para alcanzar el estado clínico e inmunitario que permitió interrumpir la profilaxis secundaria varió entre 6 meses y 4 años (X = 19 meses).

La duración del control posterior a la interrupción de la profilaxis secundaria osciló entre 6 meses y 4 años y medio (X = 22,2 meses).

Ningún paciente abandonó la TARGA, todos están clínicamente estables y no se registró ninguna recaída de la criptococosis.

DISCUSIÓN

La criptococosis es la micosis sistémica, potencialmente fatal, que se asocia con mayor frecuencia al SIDA en la República Argentina. Es observada en aproximadamente el 15% de los enfermos VIH positivos internados en el Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz (13, 21). La mayor parte de los enfermos presenta un cuadro incompleto de meningoencefalitis de evolución subaguda (21). Puede ocasionar además, compromiso pulmonar, lesiones cutáneas y del tracto urinario (9). Aproximadamente el 20% de los enfermos muere durante los primeros 20 a 25 días posteriores al diagnóstico, ya sea como consecuencia de la criptococosis o por otras afecciones concomitantes (13, 21). Esta infección fúngica es una complicación tardía de la enfermedad por el VIH, como lo demuestran los bajos recuentos de células CD₄ positivas y el número elevado en enfermedades concomitantes (6, 8). En este sentido, el grupo de pacientes que estamos analizando no fue una excepción, con un promedio de células CD₄ positivas inferior a los 50/μl y un alto número de otras infecciones simultáneas, entre las que se destacó la tuberculosis. La mayor parte de los decesos producidos durante las primeras 3 semanas se deben a cuadros graves de hipertensión endocraneana. Si se supera esta contingencia, en general los enfermos evolucionan bien con el tratamiento antifúngico disponible, anfotericina B y fluconazol. Nosotros hemos preferido la anfotericina B como tratamiento inicial, porque la experiencia internacional indica que la tasa de mortalidad de los enfermos tratados con fluconazol durante las primeras tres semanas fue mayor, al igual que el tiempo necesario para la negativización de los cultivos de LCR (10, 15, 17, 19). Después de este lapso la utilización de anfotericina B o fluconazol dependió de la evolución clínica del paciente y de la tolerancia a la anfotericina B, en especial la nefrotoxicidad y la anemia.

La profilaxis antifúngica primaria para criptococosis ha demostrado su eficacia. Se utilizó fluconazol a razón de 200 mg/día, en pacientes con recuentos de células CD₄ positivas inferiores a las 50/μl y se comprobó una disminución marcada del número de candidiasis esofágica y criptococosis. Sin embargo, el aumento del costo del tratamiento, las interacciones con otras drogas, la emergencia de cepas resistentes de *Candida* y *Cryptococcus* y la posible toxicidad, hicieron poco aconsejable su indicación sistémica. Sólo correspondería hacerlo en comunidades con alta incidencia de cripto-cocosis como las de Africa Central (14, 15).

La profilaxis secundaria se aplica a pacientes que han superado el episodio inicial de la micosis y presentan cultivos de LCR y hemocultivos negativos. La droga de primera elección es el fluconazol, en dosis de 200 mg/día (14, 15). Otras opciones, menos eficaces, son el itraconazol por vía oral, a razón de 200 mg/día y la anfotericina B por vía intravenosa en dosis de 50 mg dos veces por semana (15, 19, 21, 22).

La introducción de la TARGA determinó una disminución de la morbilidad y mortalidad de la criptococosis asociada al SIDA en los países industrializados, como consecuencia de la mejoría del estado inmunitario de las personas infectadas (5, 14). En la población VIH positiva que se atiende en el Hospital Francisco Javier Muñiz, la introducción del tratamiento antirretroviral no ocasionó un cambio significativo. Durante los últimos 5 años el número de pacientes con criptococosis diagnosticados en la Unidad Micología, se ha mantenido entre los 130 y 150 casos nuevos por año y la tasa de mortalidad sufrió una escasa disminución. Esta última puede ser atribuida al mejor manejo de la hipertensión endocraneana durante las primeras tres semanas posteriores al diagnóstico (13, 21). La mayor parte de los pacientes con criptococosis fallecieron durante la internación como consecuencia de esta micosis o de otras infecciones concomitantes. De los que superaron el episodio

inicial, muchos hicieron abandono de los controles médicos en algún momento de su seguimiento post-internación. Esto justifica que sólo 22 pacientes alcanzaron un estado inmunitario que permitió suspender la profilaxis secundaria, este grupo representa apenas el 3,1% de los casos de criptococosis diagnosticados en nuestra Institución en los últimos 5 años. En el momento de ser diagnosticada la criptococosis 18 de los 22 pacientes conocían su condición de VIH positivos, pero sólo tres de ellos recibían la TARGA. Estos datos demuestran serias fallas de prevención de las infecciones oportunistas en este grupo de pacientes, la probable causa es su escasa información acerca de la infección por VIH y el bajo nivel socio económico y cultural de la población estudiada.

Estudios publicados recientemente indican que es posible suspender con seguridad la profilaxis secundaria para criptococosis en pacientes estables clínicamente, con hemocultivos y cultivos de LCR negativos y dos recuentos de células CD₄ positivas, superiores a los 100/µl. En la mayor parte de estos casos la carga viral es indetectable, pero esta condición no es indispensable para indicar la suspensión del tratamiento (5, 11, 15). Este criterio es similar al sostenido para la interrupción de la profilaxis secundaria de otras infecciones graves asociadas al SIDA (5, 15). El número de casos publicadas en la bibliografía ha sido pequeño, exceptuando un estudio multicéntrico multinacional que incluyó un total de 100 pacientes (11). En este último trabajo se comprobaron cuatro recaídas entre los enfermos que interrumpieron la profilaxis secundaria. En el presente estudio, damos a conocer 22 observaciones, todas procedentes de nuestra Institución, el criterio seguido para la interrupción de la profilaxis secundaria fue algo más estricto que el del estudio multicéntrico, ya que la interrupción de la misma fue indicada después de haber comprobado dos recuentos de células CD₄ positivas mayores de 150/µl, separados por tres meses de intervalo. En este grupo de pacientes no se observó ninguna recaída de la criptococosis. Por esta razón nos pareció justificable la publicación de nuestra experiencia.

La determinación de antígeno polisacárido capsular de *C. neoformans* en suero mostró un descenso significativo de los títulos en el momento de interrumpir la profilaxis secundaria, la mediana de las antigenemias iniciales fue de 1/3.000 vs. 1/5 al finalizar el tratamiento antifúngico. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que este descenso es lento y algunos pacientes continúan presentando antigenemias altas, aunque su estado clínico e inmunitario haya mejorado en forma notable. Por esta razón no es una determinación útil para ser empleada como criterio en la interrupción de la profilaxis secundaria.

Otro dato que permitió documentar la evolución favorable de este grupo de pacientes, fue la tendencia a la normalización del hemograma, particularmente la corrección de la anemia, como puede observarse por el incremento de la concentración de hemoglobina.

Los resultados obtenidos en este estudio parecen confirmar que puede suspenderse la profilaxis secundaria de la criptococosis, en los pacientes VIH-positivos, cuando presenten dos recuentos de células CD₄ positivas superiores a los 150/µl, separados por tres meses de intervalo y estén clínicamente estables. Esta decisión es independiente de los resultados de la carga viral y de la antigenemia para el polisacárido capsular de *C. neoformans*, aunque en la mayor parte de estos 22 casos se comprobó que la carga viral era indetectable (< 50 copias/ml) y el título de antígeno capsular en suero era de 1/10 o menor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aberg JA, Price RW, Heeren DM, Bredt B (2002) A pilot study of de discontinuation of antifungal therapy for disseminated cryptococcal disease in patients with acquired immuno-deficiency syndrome, following immunologic response to antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* 185: 1179-1182.
2. Arechavala A, Robles AM, Negroni R, Bianchi M, Tabora A (1993) Valor de los métodos directo e indirecto de diagnóstico en las micosis asociadas al SIDA. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 35: 163-169.
3. Bava AJ (1993) Criptococosis en la República Argentina. Tesis de Doctorado. *Rev. Argent. Micol.* 16: 3-41.
4. Bianchi M, Robles AM, Vitale R, Helou S, Arechavala A, Negroni R (2000) The usefulness of bloodcultures in the diagnosis of AIDS-related systemic mycoses: evaluation of a manual lysis-centrifugation method. *Med. Mycol.* 38: 77-80.
5. Caligari Costa L, Dalla Negra M, Ferreria MS, Kaplan J, Negroni R, Weissenbacher M (2003) Normas para la prevención de la infecciones oportunistas en las personas infectadas por el VIH. Organización Panamericana de la Salud. Reunión de expertos realizada en Montevideo. Julio. En prensa.
6. Casadevall A, Perfect J (1998) *Cryptococcus neoformans*. ASM Press, Washington, D.C.
7. Deluchi JG, Petroni A (2001) Métodos aplicados al diagnóstico y seguimiento de la infección por el HIV -1 en los adultos. En: Benetucci J (Ed), SIDA y enfermedades asociadas. 2^{da} ed, FUNDAI, Buenos Aires, p. 53-96.
8. Ehrensing ER, Saag MS (2000) Cryptococcosis. En: Sarosi G, Davies A. Fungal diseases of the lung. 3rd ed, Lippincott

- Williams & Wilkins, Philadelphia, p. 91-103.
9. Helou S, Robles AM, Arechavala A, Bianchi M, Negroni R (1999) Criptococosis respiratoria en pacientes VIH positivos. *Rev. Iberoamer. Micol.* 16: 126-129.
 10. Larsen RA, Leal ME, Chan LS (1990) Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosina for cryptococcal meningitis in AIDS. *Ann. Intern. Med.* 113: 183-187.
 11. Mussini C, Pezzotti P, Miró J.M, Martínez E *et al* (2004) Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. *Clin. Inf. Dis.* 38: 565-571.
 12. Mwokolo NC, Fisher M, Gazzard BG, Nelson MR (2001) Cessation of secondary prophylaxis in patients with cryptococcosis. *AIDS* 15: 1438-1439.
 13. Negroni R, Arechavala A, Robles AM, Bianchi M, Bava AJ, Helou S (1995) Revisión clínica y evolución terapéutica de pacientes con criptococosis asociada al SIDA. *Rev. Iberoamer. Micol.* 12: 12-15.
 14. Negroni R (2001) Micosis asociadas con el SIDA. En: Benetucci J (Ed), SIDA y enfermedades asociadas. 2^{da} ed, FUNDAI, Buenos Aires, p. 301-324.
 15. Nguyen MH, Clancy CJ, Husain S (2002) *Cryptococcus neoformans* (Cryptococcosis). In: Yu V, Weker R, Raoult D. Antimicrobial therapy and vaccines. Apple Tree Production, LLC, New York, 2nd ed, p. 1045-1057.
 16. Norman GR, Streiner DL (1996) Bioestadística. Harcourt Brace, España.
 17. Powderly WG (1996) Recent advances in the management of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin. Infect. Dis.* 22 (Suppl. 2): S119-127.
 18. Rollot F, Bossi P, Tubiana R, Caumes E, Zeller V, Katlam C, Briscaire F (2001) Discontinuation of secondary prophylaxis against cryptococcosis in patients with AIDS receiving high active antiretroviral therapy. *AIDS* 15: 1448-1449.
 19. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, Robinson P, Grieco MH, Sharley PK, Thompson SE, Sugar AM, Tuazon CV, Fischer JF, Hyslop N, Jacobson J.M, Hafner R, Dismukes WE and the NIALD Mycoses Study Group, and AIDS Clinical Trial Group (1992) Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. *N. Engl. J. Med.* 326: 83-89.
 20. Sheng WH, Hung CC, Chen MY, Hseik SM, Chang SC (2002) Successful discontinuation of fluconazole as secondary prophylaxis for cryptococcosis in AIDS-patients responding to high active antiretroviral therapy. *Intern. J. STD & AIDS* 13: 702-705.
 21. Tabora A, Negroni R, Arechavala A, Robles AM (1993) Criptococosis asociada al SIDA. Estudio retrospectivo de tres terapéuticas antifúngicas en 43 casos. *Rev. Iberoamer. Micol.* 10: 10-13.
 22. Van der Horst CN, Saag MS, Gretchen AG, Hamill RJ *et al* (1997) Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 337: 15-21.
 23. Van Elden LJR, Walenkamp AME, Lipovsky MM *et al* (2000) Decreasing number of patients with cryptococcosis in the Netherlands in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 14: 2787-2800.
 24. Vibhagool A, Sungkarnparph S, Mootsikapun P, Chet-chotisakd P, Tonsuphaswadikul S, Bowonwatamuwong C, Ingsathit A (2003) Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus infected patients treated with high active antiretroviral therapy: a prospective multicenter, randomized study. *Clin. Infect. Dis.* 36: 1329-1331.