

# Infectio

## Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



### PROTOCOLO

## Protocolo de estudio y manejo de los pacientes con criptococosis

A protocol for the study and management of patients with cryptococcosis

Elizabeth Castañeda<sup>a,\*</sup> y Jairo Lizarazo<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Investigadora Emérita, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup>Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, Colombia

La criptococosis es una micosis ocasionada por las especies del complejo *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans* / *C. gattii*).

### Demografía

Se presenta con mayor frecuencia en hombres y en adultos jóvenes, reflejando a la población infectada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Es rara en niños.

### Epidemiología

La criptococosis afecta especialmente a los pacientes inmunocomprometidos. La incidencia anual promedio en la población colombiana de esta enfermedad es de 2,4 casos por millón de habitantes, y en los pacientes con VIH se eleva a 3 casos por mil. En el mundo, se estima que ocurren casi un millón de casos de criptococosis meníngea en pacientes con sida y de estos, unos 720.000 tienen lugar en el África Subsahariana. La mortalidad de esta forma oscila entre el 15-60%.

### Factores de riesgo

El principal es la infección por el VIH. También, son importantes el uso crónico de terapia inmunosupresora, la presencia de neoplasias o malignidades hematológicas, los trasplantes,

enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoidea, la sarcoidosis y, en general, aquellas entidades que depriman el sistema inmune. En el 13% de los casos no se identifica un factor de riesgo predisponente.

### Manifestaciones clínicas

La infección del sistema nervioso central (SNC) es la forma de presentación más frecuente y grave. En la mayoría de los casos, cursa como una meningitis subaguda o crónica caracterizada por cefalea, náuseas, vómitos, fiebre, alteración de la conciencia, signos de hipertensión intracraneana y signos meníngeos. Pueden existir signos neurológicos focales dados por la presencia de criptocomas o por vasculitis. La infección puede ser diseminada, afectando a otros órganos, especialmente en pacientes con sida. Le siguen el compromiso pulmonar, puerta de entrada de la infección, y con mucha menor frecuencia, la afectación de la piel, ganglios y de prácticamente cualquier otro órgano.

### Diagnóstico

#### Examen directo y cultivo

El líquido cefalorraquídeo (LCR) constituye la muestra de elección para el diagnóstico de la criptococosis; este presenta anomalías en casi todos los pacientes: presión

\*Autor para correspondencia.

Instituto Nacional de Salud

Calle 53, No 3-27. Torre 6, apartamento 303. Bogotá, Colombia. Tel.: 57-1-217-2408.

Correo electrónico: ecastaneda21@gmail.com (E. Castañeda)

elevada, leucocitos aumentados con predominio de linfocitos, proteínas altas y glucosa baja. Las blastoconidias encapsuladas redondas u ovaladas, de 4-6  $\mu\text{m}$  de diámetro, se observan fácilmente al microscopio, con la técnica de exclusión de la tinta china. También se pueden observar en esputos, lavado broncoalveolar, orina, biopsias, sangre, médula ósea, exudados de úlceras, material purulento y secreción prostática.

El hongo se puede aislar en los medios empleados para el procesamiento bacteriológico de los LCR, es decir, agar sangre al igual que en medios selectivos como el agar glucosado de Sabouraud pero sin cicloheximida o actidiona. Los hemocultivos se siembran en los medios comerciales. La identificación se basa en las características macroscópicas, colonias de crecimiento a las 48 a 72 h de color crema y aspecto mucoide; en el aspecto microscópico al observar levaduras encapsuladas y en las características fenotípicas. La diferenciación de las 2 especies del complejo se lleva a cabo en el medio de canavanina-glicina-azul de bromotimol.

### Histopatología

En biopsias, el diagnóstico se hace con base en las coloraciones de rutina hematoxilina - eosina (HE) y ácido peryódico de Schiff (PAS) y coloraciones especiales como plata-metenamina, mucicarmina de Meyer y azul de Alcian. En el tejido, lo más notorio es la presencia de zonas quísticas en las cuales se observan las levaduras rodeadas de su cápsula, frecuentemente con mínima inflamación.

### Pruebas de susceptibilidad antimicótica

Para las especies del complejo, se determina la concentración inhibitoria mínima de los antimicóticos con la técnica de microdilución en caldo estandarizada por el Instituto para Estándares Clínicos y de Laboratorio.

### Pruebas inmunológicas

Se determina la presencia del antígeno capsular de *Cryptococcus* en LCR o en suero con el empleo de partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos contra *C. neoformans*, con una prueba inmunoenzimática (ELISA), y más recientemente, con una prueba inmunocromatográfica de flujo lateral. Son pruebas sensibles y específicas cualitativas y semicuantitativas. Las pruebas son reactivas en el 95% de los casos de criptococosis, tanto en pacientes inmunocomprometidos como en los inmunocompetentes.

### Profilaxis primaria

Considerar el uso de fluconazol 200 mg vía oral (VO) diarios en los pacientes VIH positivos con número de células  $\text{CD4}^+ < 100\mu\text{L}$ .

### Prevención de la enfermedad

El uso de terapia antirretroviral en pacientes infectados con el VIH es la mejor forma de prevención de la criptococosis. Además, se debe intentar un diagnóstico temprano para disminuir el impacto de la enfermedad.

Existe evidencia de la utilidad de la determinación del antígeno capsular de *C. neoformans* en el suero de pacientes VIH positivos muy inmunosuprimidos (células  $\text{CD4}^+ < 100\mu\text{L}$ ) antes de presentar manifestaciones neurológicas.

### Tratamiento

El tratamiento consta de 3 fases, a saber: inducción, consolidación y mantenimiento o profilaxis secundaria.

#### Criptococosis diseminada o compromiso del sistema nervioso central

##### Fase de inducción

Anfotericina B 0,7 mg/kg/día intravenosa (IV) + 5 fluocitosina 100 mg/kg/día vía oral (VO) dividida en 4 dosis durante 2 semanas.

La alternativa cuando no se dispone de 5 fluocitosina es: anfotericina B 0,7 mg/kg de peso/día IV + fluconazol 800 mg/día VO durante 2 semanas.

Hay que estar atentos a la toxicidad de la anfotericina B, especialmente la hipocalcemia y la nefrotoxicidad.

##### Fase de consolidación

Fluconazol 800 mg/día VO por un mínimo de 8 semanas.

##### Fase de mantenimiento o profilaxis secundaria

Fluconazol 200-400 mg/día VO.

Si se presenta intolerancia o resistencia al fluconazol, el tratamiento alternativo incluye itraconazol 200 mg cada 12 h VO, anfotericina B 1 mg/kg peso IV por semana o posaconazol 400 mg cada 12 h VO.

#### Consideraciones especiales en pacientes virus de la inmunodeficiencia humana positivos

- 1) Comenzar la terapia antirretroviral entre 2 y 10 semanas después de iniciada la terapia antimicótica.
- 2) Se puede intentar discontinuar la profilaxis secundaria en los pacientes con terapia antirretroviral luego de, por lo menos, un año de terapia antifúngica que tengan un número de células  $\text{CD4}^+ > 100\mu\text{L}$  y cargas virales indetectables o muy bajas durante por lo menos 3 meses seguidos.
- 3) Si durante el seguimiento las células  $\text{CD4}^+$  son  $< 100\mu\text{L}$ , considerar la restauración de la terapia profiláctica con fluconazol.

#### Manejo de complicaciones

##### Persistencia de la infección

Reinstituir la fase de inducción por un tiempo de 4 a 10 semanas.

##### Recaídas

Tratar igual que la persistencia y evaluar en el aislamiento de la recaída la susceptibilidad a los antimicóticos. Después de la terapia de inducción y de acuerdo con la sus-

ceptibilidad, considerar, en la fase de consolidación, la utilización de alguno de los siguientes antifúngicos: fluconazol 800-1.200 mg VO día, voriconazol 200-400 mg cada 12 h VO o posaconazol 200 mg VO cada 6 h o 400 mg VO cada 12 h por 10-12 semanas.

#### *Presión intracraneana elevada*

1. Determinar la presión del LCR durante la punción lumbar diagnóstica.
2. Si la presión del LCR es  $\geq 25$  cm H<sub>2</sub>O y existen síntomas de hipertensión intracraneana, realizar punciones lumbares terapéuticas diarias buscando la disminución de la presión en un 50%.
3. Ante la persistencia de la hipertensión intracraneana, considerar la utilización de drenaje continuo del LCR por una semana o la implantación de derivación del LCR ventriculoperitoneal o lumboperitoneal.

#### *Síndrome inflamatorio de restauración inmune*

Continuar la misma terapia antifúngica. En caso de aumento de la presión intracraneana, utilizar corticosteroides (dexametasona 8 mg IV cada 8 h o prednisona 0,5-1,0 mg/kg de peso/día VO por 2-6 semanas).

#### *Criptococomas cerebrales*

Terapia de inducción con anfotericina B 0,7-1,0 mg/kg de peso/día IV por 6 semanas. Terapia de consolidación y mantenimiento con fluconazol 400-800 mg VO día por 6-18 meses. Considerar cirugía en tumores  $\geq 3$  cm de diámetro con marcado efecto de masa y en áreas accesibles del encéfalo.

#### *Criptococosis pulmonar*

En formas leves y moderadas, tratar con fluconazol 400 mg VO día por 6-12 meses. En casos graves, con infiltrados pulmonares difusos, inmunodeficiencia importante o con compromiso del SNC o en formas diseminadas, tratar como una criptococosis del SNC. En los pacientes inmunosuprimidos, realizar punción lumbar y estudio del LCR para determinar la afectación del SNC. Tratamiento quirúrgico ante incertidumbre diagnóstica o falla terapéutica. Tratamiento alternativo con itraconazol 200 mg VO cada 12 h, voriconazol 200 mg VO cada 12 h o posaconazol 400 mg VO cada 12 h. Duración: 6-12 meses.

#### *Criptococosis no meníngea y no pulmonar*

En pacientes con criptococemia, (demostrada por hemocultivo) o con diseminación (compromiso de al menos 2 sitios no contiguos o títulos de antigenemia en el látex  $\geq 1:512$ ), tratar como criptococosis del SNC.

## Tratamiento en situaciones clínicas especiales

#### *Mujeres embarazadas*

Tratar la criptococosis del SNC, la formas diseminadas y las pulmonares graves únicamente con anfotericina B. Iniciar fluconazol después del parto. En formas pulmonares estables, considerar el seguimiento sin terapia durante el embarazo, y dar fluconazol después del parto.

#### *Niños*

En pacientes con criptococosis del SNC o diseminada, tratar con anfotericina B 1 mg/kg de peso día IV por 2 semanas, luego continuar con fluconazol 10-12 mg/kg peso día VO por 8 semanas. Terapia de mantenimiento con fluconazol 6 mg/kg de peso día VO. La discontinuación de la profilaxis secundaria con fluconazol debe ser individualizada. Las formas pulmonares no graves deben ser tratadas con fluconazol 6-12 mg/kg de peso día VO por 6-12 meses.

#### *Infección por *Cryptococcus gattii**

La criptococosis del SNC o diseminada se trata igual que la producida por *C. neoformans*. La criptococosis pulmonar no complicada se debe tratar con fluconazol 400 mg VO día por 6-12 meses. En casos de criptococomas pulmonares múltiples o muy grandes, realizar fase de inducción con anfotericina B por 4-6 semanas y de consolidación con fluconazol por 6-18 meses, dependiendo de si hubo cirugía. Esta se realizará si hay compresión de estructuras vitales o si hay falla en la reducción del tamaño del criptococoma después de 4 semanas de tratamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses de ningún tipo en el trabajo realizado.

## Bibliografía recomendada

- Jarvis JN, Bicanic T, Harrison TS. Management of cryptococcal meningoencephalitis in both developed and developing countries. En: Heitman J, Kozel TR, Kwon-Chung KJ, Perfect JR, Casadevall A, eds. *Cryptococcus: from human pathogen to model yeast*. Washington, D.C: ASM Press 2011:565-84.
- 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;50:291-322.
- World Health Organization. Rapid advice: diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Geneva, Switzerland. WHO; 2011. p. 1-37.