

Criptococosis en pacientes infectados con HIV.

Guías Comentadas de la OMS, actualizadas a marzo 2018.

Dra. Elisa Cabeza

Marzo 2018



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**

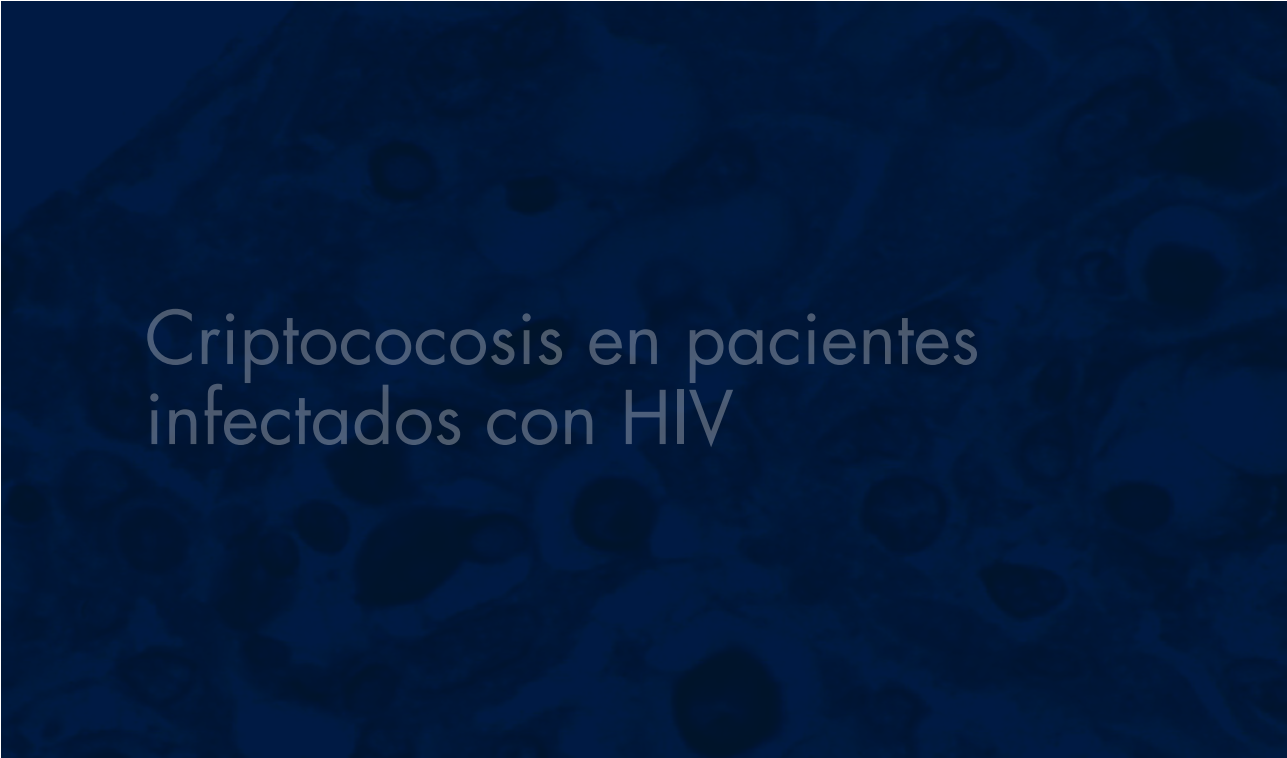
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

Guías Comentadas de la OMS actualizadas a marzo 2018. Criptococosis en pacientes infectados con HIV.

Dra. Elisa Cabeza

Asistente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.



Criptococosis en pacientes infectados con HIV

GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS, PREVENTION AND MANAGEMENT OF CRYPTOCOCCAL DISEASE IN HIV-INFECTED ADULTS, ADOLESCENTS AND CHILDREN SUPPLEMENT TO THE 2016 CONSOLIDATED GUIDELINES ON THE USE OF ANTIRETROVIRAL DRUGS FOR TREATING AND PREVENTING HIV INFECTION. MARCH 2018.

ISBN 978-92-4-155027-7

Introducción

El acceso universal a la pruebas diagnósticas y al tratamiento antirretroviral (TARV) ha transformado el pronóstico de las personas que viven con VIH. Sin embargo aún asistimos a diagnósticos tardíos. Como consecuencia de ello la mitad de los nuevos diagnósticos de VIH en el mundo se realizan en el contexto de una enfermedad oportunista.

La enfermedad criptocócica es una de las infecciones oportunistas con mayor mortalidad dentro de las oportunistas que afectan el sistema nervioso central.

Cryptococcus spp agente causal, se adquiere por vía inhalatoria y la forma clínica en individuos inmunodeprimidos se produce principalmente como reactivación de una infección latente.

La presentación más común, representa el 70–90% de la enfermedad criptocócica relacionada con el VIH, es la meningoencefalitis criptocócica. La cual ha sido responsable de 181.100 muertes en personas que viven con VIH durante el año 2014 y representa el 15% de las muertes entre las personas que fallecen por causas relacionadas al VIH/SIDA.

La mortalidad estimada a un año es del 70% en los países de bajos ingresos, en comparación con el 20-30% en los países de altos ingresos.

Una razón importante de esta alta mortalidad es el retraso en el diagnóstico, en gran parte como resultado del acceso limitado a la punción lumbar y los análisis de diagnóstico rápido. Otros factores que contribuyen son la disponibilidad limitada y el costo de los medicamentos de primera línea.

Los objetivos de ésta guía fueron proporcionar recomendaciones actualizadas basadas en la evidencia que describan un enfoque de salud pública para prevenir, diagnosticar y controlar la enfermedad criptocócica en adultos, adolescentes y niños que viven con VIH, centrándose en entornos con recursos limitados y una alta carga de enfermedad criptocócica.

En lo que respecta a las **recomendaciones para el diagnóstico** de la enfermedad criptocócica:

1. Entre quienes se sospecha este diagnóstico se plantea como enfoque inicial preferido la realización de la punción lumbar inmediata con la medición de la presión de apertura del LCR y el análisis rápido del antígeno criptocócico.
2. En caso de que el antígeno criptocócico no se encuentre disponible, se recomienda la realización de la realización de examen en fresco del LCR con tinta china.
3. En caso de no presentar acceso inmediato a la punción lumbar o en caso que esté clínicamente contraindicada, se plantea la realización del antígeno criptocócico en suero, plasma o sangre total.
4. En caso que no se encuentre disponible el antígeno criptocócico, se recomienda la referencia a un centro donde se pueda continuar el proceso diagnóstico, contemplar el inicio de tratamiento empírico en los casos de sospecha clínica elevada.

Recomendaciones para **realización de Screening para la prevención de enfermedad criptocócica**:

1. Screening con antígeno criptocócico en suero, plasma o sangre total, antes de iniciar o reiniciar el tratamiento antirretroviral entre quienes presentan un recuento de CD4 <100 células / mm³, pudiéndose considerar su screening entre quienes presentan entre 100-200 células/mm³.

2. En caso de que no esté disponible la realización del antígeno criptocócico considerar realizar profilaxis primaria con fluconazol entre quienes presentan $CD4 < 100$ células / mm^3 y se debe considerar entre $100-200 CD4/mm^3$.
3. En todas las personas que presentan un antígeno criptocócico positivo se debe excluir la enfermedad criptocócica activa.
4. Todas las personas con antígeno criptocócico positivo deben realizar tratamiento antifúngico preventivo (terapia anticipada) con fluconazol 800 mg / día durante 2 semanas, una vez descartada la enfermedad criptococica activa.
5. Profilaxis primaria en todos aquellos con menos de $100 CD4/mm^3$ y antígeno criptococcico en sangre negativo.

La incorporación de la recomendación del tratamiento antifúngico entre quienes tienen antígeno positivo (menos de $100 CD4$ o menos de $200 CD4$ cuando la TARV no se iniciara de inmediato), así como la profilaxis primaria entre quienes presentan menos de $100 CD4/mm^3$ e imposibilidad de realizarse el antígeno; se debe la disminución en la mortalidad en un 28% que ha reportado esta estrategia.

La prevalencia documentada es del 6,4% de antígeno criptocócico en sangre entre quienes tienen menos de $100 CD4/mm^3$ y de 2,0% entre quienes presentan menos de $200 CD4/mm^3$.

Así mismo una revisión sistemática realizada reportó una disminución de la mortalidad del 70% por enfermedad criptocócica entre quienes presentan $CD4 < 200$ células/ mm^3 .

Se debe asegurar la profilaxis primaria en caso de que sucedan retrasos en la realización del antígeno criptocócico entre quienes presentan $CD4 < 100$ células / mm^3 , ya que la enfermedad criptocócica mostró su mayor mortalidad en las primeras cuatro semanas.

En lo que respecta a las **recomendaciones realizadas para el Tratamiento:**

1. En el tratamiento de inducción de la meningoencefalitis, el primer cambio es la disminución del tiempo de la terapia de inducción (a una semana) en base a Anfotericina B y fluocitosina, seguido de una semana de fluconazol a dosis mayores a las utilizadas hasta actualmente (1200mg/día).
2. Los regímenes alternativos sugeridos son dos semanas de fluconazol a dosis de 1200 mg/día mas fluocitosina (100mg/kg/dia) en pacientes no pueden recibir anfotericina B desoxicolato y no es posible adquirir presentaciones liposomal.
3. Para los países como el Uruguay en el cual no contamos con fluocitosina en el mercado, la recomendación es dos semanas de Anfotericina B mas fluconazol a dosis de 1200 mg/día.
4. En cuanto a la consolidación se plantea realizar fluconazol a 800 mg/día.
5. No se recomiendan cambios en cuanto a la terapia de mantenimiento, con respecto a las guías previas (fluconazol 200 mg/día).

Estas recomendaciones se basan en un metanálisis en el cual el régimen de anfotericina B deoxicolato y flucitosina durante una semana, seguido de fluconazol, redujo la mortalidad a las 10 semanas de seguimiento en un 51% en comparación con una semana de anfotericina B deoxicolato y fluconazol.

El intento de disminuir la duración del regimen de inducción se basa en el objetivo de disminuir

los efectos adversos vinculados a la anfotericina, es así que la superioridad de la inducción más corta es probable que resulte de un menor riesgo de toxicidad y sepsis nosocomial.

Aclaración: La anfotericina B liposomal se prefiere a la de anfotericina B desoxicolato, ya que la anfotericina B liposomal ha demostrado una eficacia equivalente y mejor seguridad en comparación con la forma convencional de anfotericina B desoxicolato.

En base a estas nuevas recomendaciones debemos tener en cuenta los efectos adversos del fluconazol, más aún a dosis elevadas, así como las posibles interacciones medicamentosas.

Efectos adversos vinculados al fluconazol	Frecuentes dosis habituales	Frecuentes dosis elevadas	Infrecuentes
Intolerancia digestiva	X*		
Elevación de las transaminasas	X**		
Prurito con o sin erupción cutánea	X		X***
Cefalea			X
Alopecia		X****	
Hipopotasemia	X		
Convulsiones			X
Infecciones por <i>C.krusei</i> y <i>C.glabrata</i>			X

(*)Anorexia, náuseas, vómitos. Diarrea, dolor abdominal.

(**)10% inmunocompetentes, 20% VIH positivos.

(***) Síndrome de Stevens Johnson en pacientes VIH positivos con mayor frecuencia

(****) Alopecia en el 3%, reversible a la suspensión del fármaco.

Fármacos con los que interacciona fluconazol	Disminuye los niveles de fluconazol	Aumenta los niveles de fluconazol	El fluconazol aumenta sus niveles
Rifampicina	X*		
Rifabutina			X
Hidroclorotiazida		X	
Tacrolimus			X
Ciclosporina			X
Difenilhidantoína			X**
Barbitúricos			X
Amitriptilina			X
Warfarina			X**

Hipoglicemiantes orales			X**
Teofilina			X
Zidovudina			X
Terbinafina			X***
Cisaprida			X***

(*) la rifampicina disminuye los niveles del fluconazol en un 25%.

(**) Mayor frecuencia con dosis mayores a 400 mg/día de fluconazol.

(***) Prolongación del QT con riesgo de taquicardia ventricular.

Se presenta a continuación un paquete mínimo de medidas para prevenir, monitorizar y controlar la toxicidad vinculada a la anfotericina B

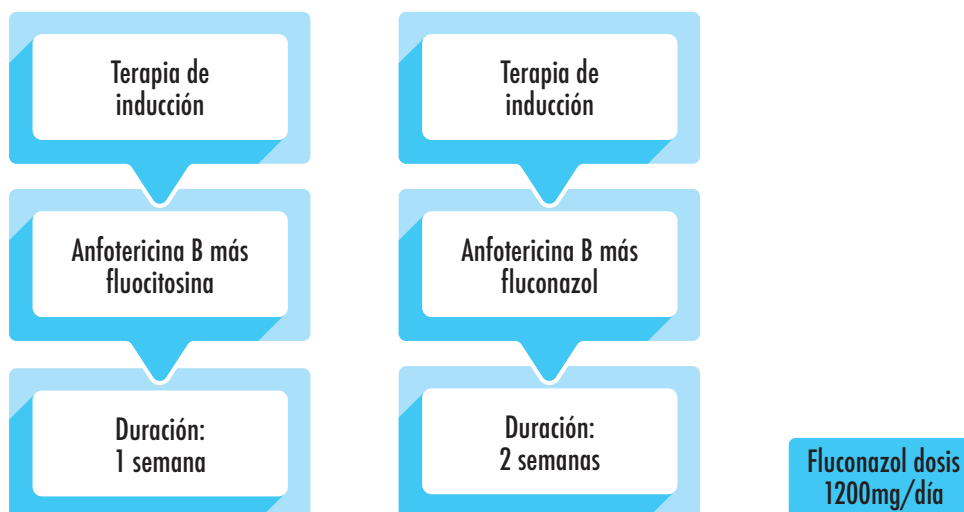
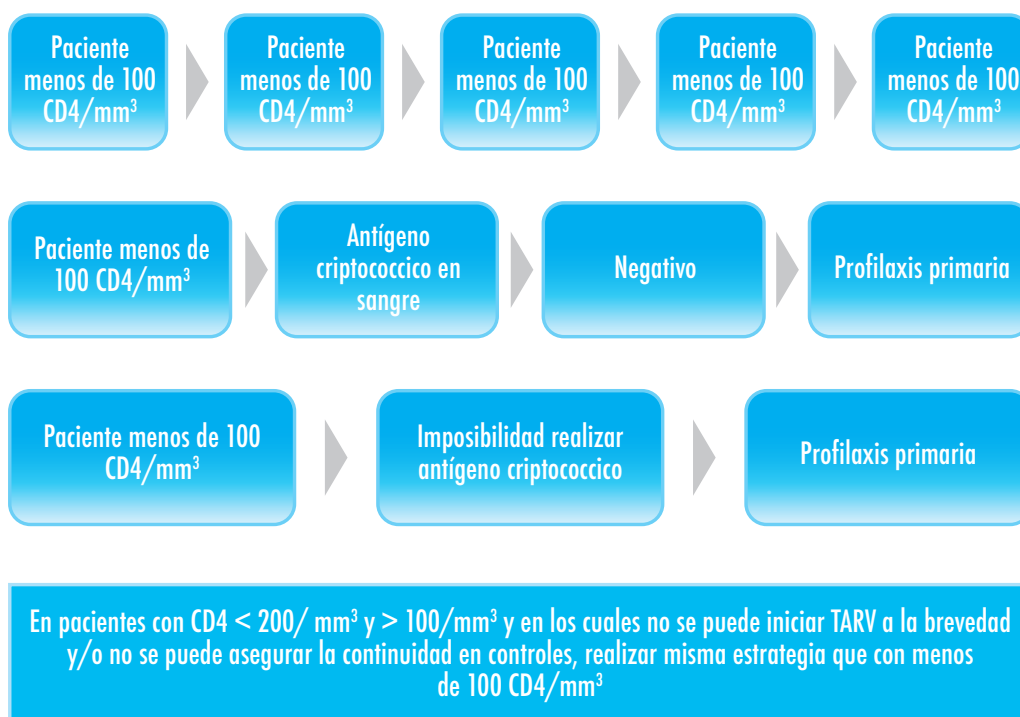
Hidratación preventiva y suplementación electrolítica		
<p>Solución salina isotónica 1000 cc con 20 mEq (1,5 g) de cloruro de potasio (KCl) durante dos horas antes de cada infusión de anfotericina B y 1 o 2 comprimidos de 8 mEq KCl por vía oral dos veces al día.</p> <p>Se puede agregar un comprimido mas de KCl de 8 mEq (0,6 g) KCl dos veces al día durante la segunda semana.</p> <p>También se puede suplementar el magnesio (dos comprimidos de 250 mg de trisilicato de magnesio o glicerofosfato dos veces al día, o cloruro de magnesio 4 mEq (0,3 g) dos veces al día).</p>		
Monitorización		
Potasio (K+)	Creatininemia	Hemoglobina (Hb)
Inicial y 2 a 3 veces por semana (especialmente en la segunda semana de administración de anfotericina B)	inicial y 2 a 3 veces por semana (especialmente en la segunda semana de administración de anfotericina B)	Inicial y semanal

Manejo		
Hipopotasemia	Injuria renal	Anemia severa
<p>Si K <3,3 mol/l, aumente la suplementación de potasio a 40 mEq (1560 mg) KCl mediante infusión intravenosa y/o una o dos tabletas de 8-mEq KCl por vía oral tres veces al día. Monitorizar potasio diariamente.</p>	<p>Si la creatinina aumenta en ≥ 2 veces el valor de basal, aumentar la prehidratación a 1000 cc cada 8 horas y considere omitir temporalmente una dosis de anfotericina B.</p> <p>Una vez que la creatinina mejore, reinicie la anfotericina B a 0.7 mg/ kg/ día y considere la anfotericina B días alternos.</p> <p>Si la creatinina continúa aumentando, considere suspender la anfotericina B y continuar con fluconazol a 1200 mg/día, especialmente si ha recibido 7 dosis de anfotericina.</p> <p>Considerar el ajuste de la dosis de fluconazol si hay insuficiencia renal significativa. Monitorizar la creatinina de forma diaria.</p>	<p>En caso de anemia severa, relizar tranfusión de globulos rojos</p> <p>En caso de mantenerse o disminuir aun mas el nivel de Hb, puede ser motivo para suspender la anfotericina B en la segunda semana de inducción.</p>

Se mantiene y con evidencia de calidad la NO recomendación de la co-adyuvancia con corticoides al tratamiento antifúngico, ya que sólo no ha demostrado disminuir la mortalidad si no que también ha aumentado las tasas de complicaciones vinculadas a sus efecto adversos.

Se encuentra bien establecido y con evidencia contundente que el manejo de la hipertensión endocraneana en pacientes sintomáticos así como en los asintomáticos pero con presión de apertura elevada, es la medida de mayor impacto en la mortalidad precoz de la criptococosis meningoencefálica.

Resumen de estrategias de profilaxis primaria, terapia anticipada y tratamiento de la Criptococosis.



Terapia de consolidación. En caso de realizarse con fluconazol, se debe realizar a 800mg/día
Terapia de mantenimiento. En caso de realizarse con fluconazol, se debe realizar a 200mg/día



Cátedra de Enfermedades Infecciosas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

Dirección: Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela",
Piso 16. Av. Italia, S/N.

Montevideo, 11600. Uruguay.

Mail: clinfec@fmed.edu.uy

Tel/Fax: (+598 2) 4876981

Twitter: @Infectologia_uy

Sitio web: www.infectologia.edu.uy