

### 3

# TRATAMIENTO Y EVOLUCION DE LA CRIPTOCOCOSIS Y LA HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

- \* Jaime A. López V.
- \* Liliana Franco R.
- \* Angela Restrepo M.
- \*\* Beatriz Orozco

## RESUMEN

---

Se presenta un estudio retrospectivo de pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) quienes desarrollaron criptococosis y/o histoplasmosis sobreagregada; se discute el tratamiento empleado y la respuesta obtenida con los diferentes antimicóticos utilizados. De los 10 pacientes con criptococosis, 5 de los regímenes terapéuticos emprendidos fueron no evaluables, 4 no exitosos y 3 exitosos. En estos últimos, el fluconazol fue el antifúngico administrado. En los 10 pacientes con diagnóstico de histoplasmosis se implementaron 16 esquemas de terapia antimicótica; 7 de ellos fueron no evaluables, 6 no exitosos y 3 exitosos. El saperconazol, un nuevo triazol aún en fase de experimentación, resultó exitoso en las 3 oportunidades en que fue empleado en pacientes con histoplasmosis. Un paciente tuvo el diagnóstico simultáneo de criptococosis meníngea e histoplasmosis diseminada pero en él la droga empleada (fluconazol) no logró controlar las micosis presentes. Finalmente se anota cómo los pacientes con criptococosis tuvieron una menor sobrevida que aquellos con histoplasmosis.

**Palabras clave:** Criptococosis en SIDA, Histoplasmosis en SIDA, Terapia micosis en SIDA.

---

\* Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), Hospital Pablo Tobón Uribe.

\*\* Laboratorio Departamental, Servicio Seccional de Salud de Antioquia, Medellín.

## **SUMMARY**

---

---

A retrospective analysis of the outcome HIV-positive patients suffering from histoplasmosis and cryptococcosis was undertaken. Half of the 10 patients with cryptococcosis in whom various therapies were instated proved non-evaluable. In 4 the mycosis was not controlled while in 3, the therapy (fluconazol) proved successful in arresting the progress of the disease. In the 10 patients with histoplasmosis 16 different chemotherapeutic approaches were undertaken; 7 patients were non-evaluable, 6 met no succes and 3 proved adequate to confine fungal progress; the latter patients received new triazole, saperconazole. In a patient with both cryptococcosis and histoplasmosis, fluconazol therapy proved inadequate post-therapy was lower for those patients with cryptococcosis.

**Key words:** Cryptococcosis and AIDS, Histoplasmosis and AIDS, Therapy of mycoses in AIDS.

## INTRODUCCION

Las infecciones oportunistas son la principal causa de muerte en los pacientes portadores del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (1). Los hongos ocupan un lugar destacado dentro del grupo de microorganismos que afectan a tales pacientes, en quienes la inmunidad celular, responsable de la defensa contra la mayoría de estos gérmenes, está comprometida. La aparición de estas micosis anuncia, muchas veces, la transición de un grado inferior al grado IV (SIDA) en estos pacientes. En más del 90% de los pacientes afectados por el VIH, se presenta la candidiasis orofaríngea, en algún momento de la evolución del síndrome. Afortunadamente, la candidiasis diseminada ocurre en menos del 1% de los casos y no es importante desde el punto de vista clínico (3).

Entre los microorganismos que comprometen la vida de estos pacientes, está el *Cryptococcus neoformans*, que ocupa el cuarto puesto precedido por el Citomegalovirus, el *Pneumocystis carinii* y en los países desarrollados el *Mycobacterium avium intracellulare* (1). En EE.UU. el *C. neoformans* afecta entre el 2-12% de los pacientes VIH positivos (1,4,8). El estudio de Arango y col. en pacientes colombianos VIH positivos demuestra una frecuencia de criptococosis del 2.9% (9).

En el 76-86% de los casos la presentación clínica inicial de la criptococosis en pacientes con SIDA es la meningoencefalitis (1,4,7); esta micosis ocupa el tercer lugar entre las causas de síndromes neurológicos, precedida por la encefalitis subaguda causada por el VIH y la toxoplasmosis (8,10,11). Otros sistemas orgánicos pueden verse comprometidos en forma aislada o en conjunto con la meningoencefalitis, tales como el pulmón, la piel, la médula ósea, el sistema urinario y otros (1,3,4,7,9). La forma diseminada de la criptococosis alcanza cifras hasta del 50% en estudios estadounidenses (1,4). Los 4 pacientes reportados por Arango y col. presentaban esta última forma de infección (9).

En el año de 1985 el Centro de Control de Enfermedades de los EE.UU. incluyó la histoplasmosis diseminada como criterio diagnóstico de SIDA (2). Esta micosis, endémica en ciertas regiones de América y causada por el *Histoplasma capsulatum*, cursa casi siempre asintomática excepto después de exposición a un inóculo masivo de microconidias; ocurre entonces diseminación de la infección casi exclusivamente en niños, ancianos e inmunocomprometidos (12). Al parecer, los pacientes portadores del VIH tiene un mayor riesgo de hacer un cuadro diseminado de histoplasmosis que otros pacientes inmunosuprimidos (13,14). La incidencia de la infección en este grupo es variable de acuerdo con el área geográfica estudiada: 67-75% en zonas como Indianápolis y Alabama (12,15) y 2.7-5.1% en Houston (16). Se han reportado casos aislados en áreas no endémicas pero en personas nacidas en Latinoamérica, incluyendo un paciente colombiano (17,18), lo que indica el carácter latente de la infección y su reactivación al comprometerse la inmunidad celular. La incidencia de esta micosis en los 136 pacientes incluidos en el Programa Control de VIH del Laboratorio de Salud Pública, Servicio Seccional de Salud de Antioquia fue del 5.8% (9).

A continuación se describen los tratamientos empleados en 21 pacientes VIH positivos con diagnóstico de Criptococosis y/o Histoplasmosis, con el objeto de evaluar la respuesta a los diferentes antimicóticos empleados y determinar el tiempo de sobrevivida una vez realizado el diagnóstico de la micosis.

## MATERIALES Y METODOS

Desde Noviembre de 1985 hasta marzo de 1991 se realizó un estudio retrospectivo de las historias clínicas de aquellos pacientes infectados con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) quienes fueron remitidos a la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) con el diagnóstico clínico y de laboratorio, de histoplasmosis o criptococosis. En la mayoría de los casos se solicitaba su manejo

terapéutico inicial o la administración de terapia alterna ante la falla del tratamiento antimicótico primario.

El diagnóstico de infección por el VIH se comprobó por medio de dos pruebas presuntivas, la técnica recombinante VIH-1-EIA de Abbott Laboratories Diagnostic Division (Chicago, 111., USA) y la prueba confirmatoria por el sistema ENVACOR VIH-1-EIA del mismo laboratorio.

Las diferentes técnicas microbiológicas utilizadas en el diagnóstico micológico fueron previamente descritas (9). En cada paciente se determinan las siguientes variables: edad, sexo, fecha del diagnóstico del VIH positivo, fecha del diagnóstico microbiológico de la micosis, tipo de micosis sistémica y presencia de candidiasis bucofaringea en el momento del diagnóstico de la micosis sistémica.

Con relación al tratamiento antifúngico se determinó el tipo de antimicótico(s) utilizado(s), su posología y ruta de administración, así como el número de días durante los cuales se administró el antimicótico.

La respuesta a la terapia se evaluó con los siguientes criterios:

Exitosa: - Cultivo negativo de sitio(s) previamente positivo(s) o negativo(s). Mejoría clínica.

No exitosa: - Cultivos persistentemente positivos de sistemas previamente positivos y/o aparición de cultivos positivos en sistemas orgánicos previamente negativos o no examinados.

No evaluables: - Menos de 1.5 gms de Anfotericina B como tratamiento total y único. Menos de 8 semanas de tratamiento a dosis terapéuticas con cualquiera de los azoles siguientes: Ketoconazol, fluconazol, Itracozazol, saperconazol.

En los pacientes en los cuales se logró establecer un tratamiento de sostenimiento, se

definió el tipo de antimicótico, la posología y el número de días de administración.

Se anotaron, igualmente, las recaídas, en las cuales por definición, debían obtenerse cultivos positivos a partir de un sitio previamente negativo como resultado del tratamiento antimicótico, o bien, a partir de un nuevo sistema. Al morir el paciente la actividad de la micosis se determinó con base en los últimos cultivos realizados.

El tiempo de supervivencia se calculó desde la fecha del diagnóstico inicial de la micosis hasta la fecha del fallecimiento del paciente obteniéndose la probabilidad de supervivencia por el método de Kaplan-Meier (19).

## RESULTADOS

La tabla 1 presenta las características demográficas y clínicas de los 21 pacientes evaluados; 19 eran del sexo masculino. El rango de edad osciló entre los 25 y 59 años con un promedio de 36 años. La criptococosis de localización exclusivamente meníngea se documentó en 9 pacientes, mientras la forma diseminada se presentó en 2. La histoplasmosis afectó a 11 de los pacientes: 9 con la forma diseminada, 1 con presentación meníngea y 1 pulmonar. Un paciente tuvo el diagnóstico simultáneo de criptococosis meníngea e histoplasmosis diseminada, confirmados por cultivo. En un solo paciente el diagnóstico de la micosis, (histoplasmosis diseminada), precedió a la detección de la infección por el VIH. La patología micótica llevó a la sospecha y al diagnóstico simultáneo de infección por el VIH en 6 de los casos presentados. Al momento del diagnóstico de la micosis sistémica, se comprobó candidiasis orofaríngea en 75% de los casos, 12 de 16 pacientes en los cuales se logró obtener la información a partir de la historia clínica.

Analizando los 14 pacientes en los cuales el diagnóstico de infección por el VIH antecedió al de la micosis, el período de tiempo comprendido entre aquel y éste, estuvo entre 1 y 30 meses, con un promedio de 7 meses (Tabla 2).

**TABLA 1: CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS, FORMA CLINICA, RELACION TEMPORAL CON EL DIAGNOSTICO VIH Y ASOCIACION CON CANDIDIASIS OROFARINGEA EN 21 PACIENTES VIH POSITIVOS CON HISTOPLASMOSIS Y/O CRIPTOCOCOSIS**

CARACTERISTICAS	CRIPTOCOCOSIS No. DE PACIENTES	HISTOPLASMOSIS No. DE PACIENTES	TOTALES
Sexo (M:F)	11 9:2	11 11:0	21 * 19:2
Edad (rango en años)	36 (25-59)	36 (29-59)	36 (25-59)
Forma clínica: - Meningea - Diseminada - Pulmonar	9 2 -	1 9 1	10 11 1
Diagnóstico de la micosis con relación al de VIH: - Previo - Simultáneo - Posterior	- 3 8	1 3 7	1 6 15 *
Candidiasis orofaríngea	8/10 (80)	4/6 (66/6)	12/16 (75)
Positivos/totales (%)			

\* 1 paciente presentó simultáneamente criptococosis e histoplasmosis.

**TABLA 2: PERIODO DE TIEMPO COMPRENDIDO ENTRE EL DIAGNOSTICO VIH (+) Y EL DIAGNOSTICO DE CRIPTOCOCOSIS Y/O HISTOPLASMOSIS**

PERIODO DE TIEMPO ENTRE LOS DIAGNÓSTICOS DE VIH (+) Y DE MICOSIS	No. DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE:		
	CRIPTOCOCOSIS	HISTOPLASMOSIS	TOTAL
1 mes - 3 meses	5	2	7
4 meses - 8 meses	2	2	4
9 meses - 15 meses	1	2	3
> 15 meses	-	1	1
TOTAL	8	7	15

\* 1 paciente presentó simultáneamente criptococosis e histoplasmosis.

En cuanto a la terapia de la criptococosis (Tabla 3), se emprendieron 12 esquemas de tratamiento, uno de ellos con anfotericina B, el cual no resultó exitoso. El fluconazol fue empleado en 7 oportunidades con respuestas no evaluables en 2 pacientes, no exitosas en 2 y exitosa en 3. El lapso transcurrido entre la instauración del manejo terapéutico y la negativización de los cultivos en estos últimos 3 pacientes fue de 30, 58 y 183 días, respectivamente. El itraconazol sólo se administró por 2 días en un paciente y por lo tanto, los resultados no fueron evaluables. Tres de los pacientes comprometidos recibieron saperconazol; 2 murieron con sólo 2 semanas de terapia y el restante no respondió al tratamiento. En resumen, de los 12 tratamientos instaurados, 5 fueron no evaluables, 4 no exitosos y 3, exitosos (Tabla 3).

En cuanto al tratamiento en los pacientes con histoplasmosis (Tabla 4), se observó que de los 16 esquemas de tratamiento implementados, 4 se hicieron con la anfotericina B pero ninguno de ellos resultó evaluable. De las 4 oportunidades en las que se utilizó ketoconazol una resultó no evaluable mientras

que, en las 3 restantes, la respuesta no fue exitosa. No efectiva resultó la terapia con fluconazol en los 3 pacientes así tratados. Dos pacientes iniciaron su manejo con itraconazol pero, desafortunadamente, no regresaron a control. El saperconazol resultó exitoso en las 3 ocasiones en las que fuera empleado. La mejoría clínica y la ausencia de crecimiento en los cultivos provenientes de los pacientes anteriores se obtuvo a los 27, 28 y 45 días posteriores al inicio del tratamiento. Totalizando los resultados obtenidos en los pacientes infectados por el VIH y *H. capsulatum*, encontramos que de los 16 tratamientos emprendidos, 7 resultaron no evaluables, 6 no exitosos y 3 exitosos (Tabla 4).

Una vez logrado el control de la criptococosis, se realizó terapia de sostenimiento con fluconazol en los 3 pacientes exitosamente tratados con esta droga (Tabla 5).

La respuesta no fue evaluable en 1 de ellos ya que, en los 3 meses transcurridos entre el inicio del mencionado manejo y la muerte del paciente, no se realizaron cultivos de control. La reactivación de la criptococosis

**TABLA 3: TRATAMIENTO Y EVOLUCION EN 11 PACIENTES VIH (+) CON CRIPTOCOCOSIS**

ANTIMICOTICO	No. TRATAMIENTOS	DOSIS mg/día	DURACION SEMANAS	EVOLUCION		
				No evaluables	No exitosas	Exitosas
Anfotericina B	1	1.5	No regist.	-	1	-
Fluconazol	7	200 - 400	< 1 - 26	2	2	3
Itraconazol	1	400	< 1	1	-	-
Saperconazol	3	200-400	2 - 17	2	1	-
<b>TOTALES</b>	12			5	4	3

**TABLA 4: TRATAMIENTO Y EVOLUCION EN 11 PACIENTES VIH (+) CON HISTOPLASMOSIS**

ANTIMICOTICO	No. TRATA- MIENTOS	DOSIS mg/día	DURACION SEMANAS	EVOLUCION		
				No evaluables	No exitosas	Exitosas
Anfotericina B	4	No registrada	< 1	4	-	-
Ketoconazol	4	200 - 400	1 - 33	1	3	-
Fluconazol	3	200 - 400	8 - 17	-	3	-
Itraconazol	2	200	2	2	-	-
Saperconazol	3	200	4 - 6	-	-	3
<b>TOTALES</b>	16			7	6	3

**TABLA 5: TERAPIA DE MANTENIMIENTO Y EVOLUCION EN PACIENTES VIH (+)  
CON CRIPTOCOCOSIS O HISTOPLASMOSIS**

MICOSIS	No. PACIENTES	ANTIMICOTICO (mg/día)	EVOLUCION
Criptococosis	3	FCZ 100-400 (diaria)	1 No evaluable 1 No reactivación en 13 meses 1 Reactivación en 3 meses
Histoplasmosis	2	SPZ 100 -200 3 veces/sem	2 No reactivación en 7 y 21 meses

se presentó a los 3 meses de iniciada la terapia de supresión en el segundo paciente evaluado, quien, al morir, presentaba actividad micótica. El tercer paciente aún sobrevive a abril 30 de 1991, después de un seguimiento por 13 meses.

En 2 de los pacientes con histoplasmosis exitosamente tratados con saperconazol se instauró terapia de mantenimiento con el mismo triazol. Uno de estos pacientes falleció 7 meses después de iniciada tal terapia pero

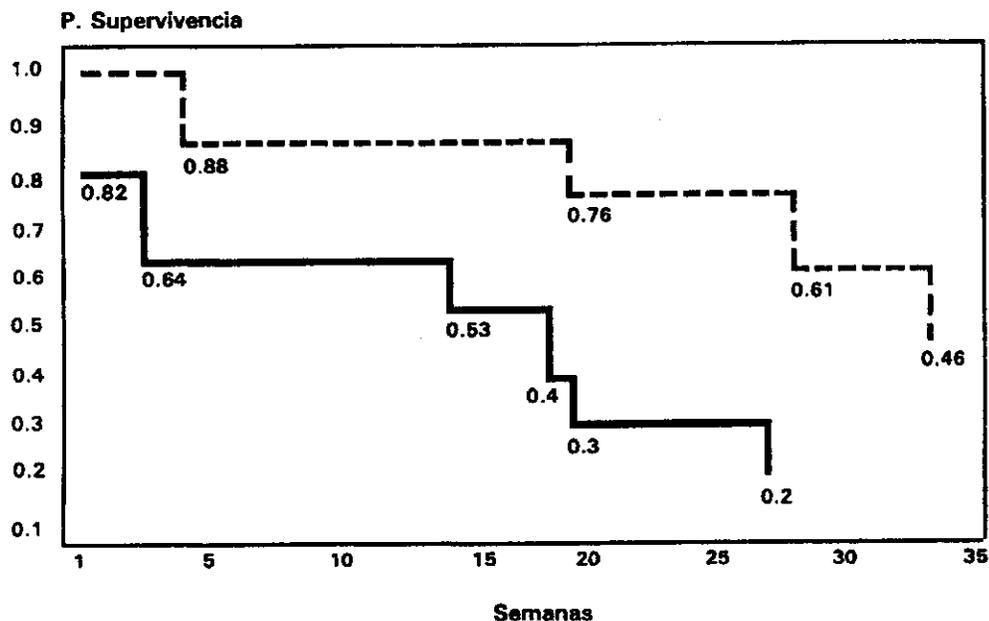
a juzgar por los últimos exámenes micológicos, sin evidencia de reactivación de la micosis. Un paciente sobrevive luego de 21 meses de terapia y se presenta sin evidencia de actividad micótica (Tabla 5). En cuanto a la comprobación de actividad micótica al fallecimiento (Tabla 6), continuaban con cultivos positivos el 65% y negativos el 5%; los restantes casos no fueron evaluables. La Fig. 1 representa la curva de supervivencia de los pacientes con criptococosis e histoplasmosis. Los pacientes con criptococosis tuvieron

**TABLA 6: ACTIVIDAD MICOTICA EN PACIENTES CON SIDA Y MICOSIS AL MOMENTO DEL FALLECIMIENTO**

MICOSIS	ACTIVIDAD MICOTICA AL FALLECER *			
	No. DE PACIENTES	COMPROBADA	SIN ACTIVIDAD	NO EVALUABLE
Criptococosis	10	8	0	2
Histoplasmosis	10	5	1	4
<b>TOTALES (%)</b>	<b>20 (100)</b>	<b>13 (65)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>6 (30)</b>

\* Aislamiento del hongo por cultivo a partir de muestras patológicas

**FIGURA 1**  
CURVA DE KAPLAN - MEIER DONDE SE REPRESENTA LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES VIH (+) CON CRIPTOCOCOSIS ( — ) O HISTOPLASMOSIS ( - - - )



un peor pronóstico siendo la probabilidad de sobrevida a las 14 semanas del diagnóstico micótico de 0.53 y a las 27 semanas de 0.2. En los pacientes con histoplasmosis la probabilidad de sobrevida fue de 0.61 a las 28 semanas.

## DISCUSION

Varios estudios han demostrado la dificultad que se presenta para el tratamiento efectivo de la criptococosis y la histoplasmosis en los pacientes infectados por el VIH (1,4,11,12,15,20).

La anfotericina B continúa siendo considerada por muchos como el antimicótico de elección en esta población; sin embargo, en la criptococosis la respuesta es variable de acuerdo con el informe y va desde el 41% hasta el 100% de efectividad (1,4,5,7). Las Tablas 7 y 8 exponen algunos de los trabajos en los cuales se evaluó la respuesta a la terapia antimicótica en pacientes con criptococosis o histoplasmosis. Las recomendaciones de estos estudios indican que el paciente debe recibir como mínimo 1.5 gms (dosis total) de anfotericina B por unas 6 semanas, vigilando constantemente la función renal.

La terapia combinada anfotericina B con 5-fluorocitosina incrementa la efectividad

**TABLA 7: TRATAMIENTOS EMPLEADOS Y RESULTADOS OBTENIDOS EN PACIENTES VIH (+) CON CRIPTOCOCOSIS, EN CINCO ESTUDIOS ANALIZADOS**

GRUPO DE INVESTIGACION	No. DE PACIENTES	ANTIMICOTICO	EVOLUCION (%)			REFERENCIAS No.
			No. Evaluables	No exitosos	Exitosos	
Kovas y col	24	Flucit (*) y/o Anf. B.	0 (0)	14 (58)	10 (42)	1
Zuger y col.	24	Flucit. y/o Anfoter B.	3 (12)	3 (12)	18 (76)	4
Eng. y col.	10	Flucit y Anfoter. B.	0 (0)	0 (0)	10 (100)	5
Stern y col	7	Fluconazol	0 (0)	3 (43)	4 (57)	25
Larsen y col	14	Fluconazol	0 (0)	8 (57)	6 (43)	27
	6	Flucit y Anfoter. B.	0 (0)	0 (0)	6 (100)	
<b>TOTALES (%)</b>	<b>85 (100)</b>		<b>3 (3.5)</b>	<b>28 (33)</b>	<b>54 (63.5)</b>	

\* 5 - Fluorocitosina

**TABLA 8: TRATAMIENTOS EMPLEADOS Y RESULTADOS OBTENIDOS EN PACIENTES VIH (+) E HISTOPLASMOSIS EN CUATRO ESTUDIOS ANALIZADOS**

GRUPO DE INVESTIGACION	No. DE PACIENTES	ANTIMICOTICO	EVOLUCION (%)			REFERENCIAS No.
			No. Evaluables	No exitosos	Exitosos	
Bonner y col	2	Anfoter. B.	0	0	2	15
	1	KTZ	0	0	1	
Wheat y col	5	Anfoter B.	3	0	2	13
Mandell y col	3	Anfoter. B.	0	0	3	17
Johnson y col	32	Anfoter. B.	15	0	17	16
	3	KTZ	0	2	1	
<b>TOTALES (%)</b>	<b>46</b> (100)		<b>18</b> (39)	<b>2</b> (4)	<b>26</b> (56)	

del tratamiento y disminuye la dosis del polieno B; por lo tanto, se aminoran los efectos colaterales ocasionados por este último; sin embargo, tal terapia no ha probado ser efectiva en el manejo de los pacientes con SIDA. Además, el tratamiento debe suspenderse frecuentemente cuando la depresión medular causada por la 5-fluorocitosina, que acarrea más problemas en un paciente que ya tiene gravemente comprometida su inmunidad celular (1,4,7,8).

Los efectos colaterales de la anfotericina B y el requerimiento de una monitoría hospitalaria prolongada hacen difícil su empleo, especialmente si se tienen en cuenta los escasos recursos económicos de la mayoría de nuestros pacientes. Es por ello que solo 2 de los pacientes de esta serie recibieron la anfotericina B como tratamiento inicial. No se tuvo éxito ni en el paciente con criptococosis (a pesar de haber recibido 1.5 gms), ni en el paciente con histoplasmosis meníngea

cuya muerte se produjo una semana después de iniciado el tratamiento. Cuando el SNC se halla comprometido como parte del síndrome de histoplasmosis diseminada, el pronóstico es pésimo y la respuesta a la terapia con anfotericina B, inadecuada (16).

Los nuevos imidazoles constituyen una atractiva alternativa terapéutica dada su baja toxicidad, la posibilidad de administración oral y de la demostración (tanto *in vitro* como *in vivo*) de su actividad antifúngica.

Por todo lo anterior se han emprendido una serie de estudios comparando la efectividad de esta clase de medicamentos con la Anfotericina B.

La baja penetración al LCR por parte del ketoconazol explicaría su ineficacia en la criptococosis; este hecho unido a la recomendación de no utilizarlo como terapia inicial en pacientes inmunocomprometidos

con histoplasmosis, descartarían este antimicótico como terapia de elección en estas circunstancias (12,20,21). Ninguno de nuestros pacientes con criptococosis recibió ketoconazol pero los 2 con histoplasmosis que sí lo recibieron fueron remitidos precisamente porque la terapia había fallado; inclusive a uno de estos pacientes le fue suministrado ketoconazol por 7 meses sin éxito; ello comprueba lo anteriormente expuesto.

Denning y col. reportaron su experiencia con itraconazol en el tratamiento de 24 pacientes con SIDA y criptocosis meningea; en el 67% obtuvieron respuesta completa, en el 21%, una respuesta parcial mientras que el 13% fallaron (22,23). Viviani y col. emplearon este triazol solo o en combinación con 5-fluorocitosina, en 22 pacientes; los cultivos se negativizaron en 17, en 3 desaparecieron los síntomas mientras que en los otros 3 casos la terapia fue inefectiva (24). Desafortunadamente, los 3 pacientes de nuestra serie a quienes se les proporcionó este antifúngico, no pudieron ser evaluados ya que 2 no regresaron a control y 1 falleció con solo 2 días de manejo terapéutico.

La excelente difusión del fluconazol por todos los tejidos, incluyendo el LCR, hizo pensar que sería altamente efectivo en el tratamiento de la meningitis criptocócica en pacientes VIH positivos (3,11,25). Un estudio comparativo realizado en Zaire con 70 pacientes en el que se usó la anfotericina B unida a la 5-fluorocitosina y el fluconazol, reveló una efectividad similar (31% de curaciones con la primera combinación y 27% con el fluconazol). El trabajo demostró que la esterilización del LCR era más rápida con la terapia combinada (25 días vs 60 días) pero, según el estudio, la diferencia no fue significativa (3). Sin embargo, en un análisis preliminar de la investigación multicéntrica emprendida por el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (NIAID), la proporción de pacientes que se recuperó fue semejante, 49% en el grupo de anfotericina B y 53% en el de fluconazol, pero la negativización de los cul-

tivos de LCR fue significativamente más lenta en los pacientes tratados con fluconazol. Además, se presentaron 3 veces más muertes durante la primera semana de terapia en aquellos pacientes tratados con fluconazol (26). Larsen y col. demostraron falla del tratamiento con fluconazol en 8 de 14 pacientes estudiados pero en ninguno de los 6 asignados a la terapia combinada. Igualmente en este último grupo ningún paciente murió, mientras que 4 de los pacientes que recibieron el triazol fallecieron (27). El 33% de nuestros pacientes con criptococosis (2 de 6) tratados con fluconazol respondieron pero no así los 3 pacientes con histoplasmosis.

El saperconazol, fármaco perteneciente también al grupo de los triazoles pero aún en fase de experimentación (28), se utilizó como tratamiento inicial en 3 de los pacientes con criptococosis: 2 de ellos fallecieron a las dos semanas de iniciado el régimen terapéutico y el tercero no respondió después de 3 meses de tal terapia. Por el contrario, los 3 pacientes con histoplasmosis, que recibieron saperconazol respondieron clínica y micológicamente, con negativización de los cultivos después de 30-45 días de tratamiento.

La reactivación de la micosis una vez suspendida la medicación antifúngica, es uno de los problemas adicionales que ocurre en los pacientes con SIDA, en quienes las tasas de recaída llegan a ser superiores al 50% (1,4,7,13,15,16). Con el propósito de evitar esta complicación se han empleado la anfotericina B y los nuevos triazoles (4,6,8,16,24,25,29,31), como terapia de sostenimiento; se ha demostrado que en esta forma se alcanza una notable disminución de las recaídas con el subsecuente aumento en la supervivencia. El análisis preliminar del NIAID demostró que de 106 pacientes asignados a la terapia de mantenimiento con fluconazol solo 2 recayeron durante el período de seguimiento; por el contrario, en el grupo de 77 pacientes que recibieron anfotericina B ocurrieron 13 recaídas, lo que obligó a dar por terminado el estudio (24,32).

En los 3 pacientes con criptococosis de nuestra serie que fueron tratados exitosamente con fluconazol, se emprendió terapia de mantenimiento. Uno de ellos resultó no evaluable. En el segundo paciente el cuadro micótico reapareció luego de 3 meses de manejo terapéutico; el paciente falleció con criptococosis activa. Por el contrario, el mantenimiento con fluconazol ha sido efectivo en 13 meses de seguimiento del único paciente del grupo con criptococosis que aún sobrevive.

El saperconazol demostró ser un antifúngico adecuado en el control de pacientes con histoplasmosis. Uno de los sometidos a terapia falleció por otras causas luego de 7 meses de ser instaurada tal terapia y sin que se demostrase actividad micótica; otro paciente tiene actualmente 21 meses de seguimiento sin que haya ocurrido reactivación de la micosis.

El escaso número de pacientes de cada micosis estudiado por nosotros, así como la variedad de los antifúngicos empleados, impide obtener conclusiones que reafirmen lo obtenido en otros estudios; sin embargo, podemos concluir que el pronóstico de supervivencia en los pacientes infectados por el VIH con criptococosis o histoplasmosis es malo a pesar del empleo de los antimicóticos disponibles por el tiempo y a las dosis adecuadas.

## REFERENCIAS

1. Kovacs, J.A., Kovacs, A.A., Polis, M., et al. Cryptococcosis in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann. Int. Med.* 103: 533-538, 1985.
2. Center for Disease Control: Revision of the case and definition of Acquired Immune Deficiency Syndrome for National Reporting-United States. *MMWR* 34: 373-375, 1985.
3. Infecciones Oportunistas Micóticas en Pacientes HIV positivos. Reportes de la V Conferencia Internacional sobre SIDA. Montreal, Canada, Junio 4-9, 1989. Pfizer, pp. 54.
4. Zuger, A., Louie, E., Holzman, R.S., et al. Cryptococcal disease in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann. Int. Med.* 104: 234-240, 1986.
5. Eng, R.H.K., Bishburg, E., Smith, S.M., Kapila, R. Cryptococcal infections in patients with Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Am. J. Med.* 81: 19-23, 1986.
6. Sugar, A.M., Saunders, C. Oral fluconazole as suppressive therapy of disseminated cryptococcosis in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am. J. Med.* 85: 481-489, 1988.
7. Chuck, S.L., Sande, M.A. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 321: 794-799, 1989.
8. Clark, R.A., Greer, D., Atkinson, W., Valainis, G.T., Hyslop, N. Spectrum of *Cryptococcus neoformans* infection in 68 patients infected with Human Immunodeficiency Virus. *Rev. Inf. Dis.* 12: 168-777, 1990.
9. Arango, M., Cano, L.E., de Bedout, C., et al. Histoplasmosis y criptococosis diseminada en pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). *Acta Med. Col.* 15: 84-91, 1990.
10. Gabuzda, D.H., Hirsch, M.S. Neurologic manifestations of infection with HIV. *Ann. Int. Med.* 107: 383-391, 1987.
11. Dismukes, W.E. Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *J. Inf. Dis.* 157: 624-628, 1988.
12. Wheat, L.J., Slama, T.G., Norton, J.A. et al. Risk factors for disseminated or fatal histoplasmosis. *Ann. Int. Med.* 96: 159-163, 1982.
13. Wheat, L.J., Slama, T.G., Zeckel, M.L. Histoplasmosis in the Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Am. J. Med.* 78: 203-210, 1985.
14. Goodwin, R.A., Shapiro, J.L., Thurman, G.H., Thurman, S.S., Des Prez, R.M. Disseminated histoplasmosis: Clinical and pathologic correlations. *Medicine (Baltimore)* 59: 1-33, 1980.
15. Bonner, J.R., Alexander, J., Dismukes, W.E., et al. Disseminated histoplasmosis in patients

- with the Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Arch. Int. Med.* 144:2178-2181, 1984.
16. Johnson, P.C., Khardori, N., Najjar, A.F., et al. Progressive disseminated histoplasmosis in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am. J. Med.* 85: 152-158, 1988.
  17. Mandell, W., Goldberg, D.M., Nev, H.C. Histoplasmosis in patients with the Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Am. J. Med.* 81: 974-978, 1986.
  18. Huang, C.T., McGarry, T., Cooper, S., Saunders, R., Andavolu, R. Disseminated histoplasmosis in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Report of 5 cases from a nonendemic area. *Arch. Int. Med.* 147:1181-1184, 1987.
  19. Mausner, J. S., Kramer, S. *Epidemiology: an introductory text.* Second ed. W.B. Saunders Co. pp. 631, 1985.
  20. Wheat, L.J., Small, C.B. Disseminated histoplasmosis in the Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Arch. Int. Med.* 144:2147-2149, 1984.
  21. Loyd, J.E., Des Prez, R.M., Goodwin, R.A. *Histoplasma capsulatum.* In Mandell G.L., Douglas, R.G., Bennett, J.E., eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 3rd. ed. Churchill Livingstone Inc. 1990, pp. 1989-1999.
  22. Denning, D.W., Tucker, R.M., Hanson, L.H., Stevens, D.A. Itraconazole in opportunistic mycoses: Cryptococcosis and Aspergillo-sis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 23: 602-607, 1990.
  23. Denning, D.W., Tucker, R.M., Hanson, L.H., Stevens, D.A. Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. *Arch. Int. Med.* 149: 2301-2308, 1989.
  24. Viviani, M.A., Tortorano, A.M., Pagano, A., et al. European experience with itraconazole in systemic mycoses. *J.A. Acad. Dermatol.* 23: 587-593, 1990.
  25. Stern, J.J., Hartman, B.J., Sharkey, P., et al. Oral fluconazole therapy for patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome and Cryptococcosis: Experience with 22 patients. *Am. J. Med.* 85: 477-480, 1988.
  26. Galgiani, J.N. Fluconazole, a new antifungal agent. *Ann Int. Med.* 113: 177-179, 1990.
  27. Larsen, R.A., Leal, M.A.E., Chan, L.S. Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for cryptococcal meningitis in AIDS. *Ann. Int. Med.* 113: 183-187, 1990.
  28. Van Cutsem, J., Van Gerven, F., Janssen, P.A.J. Saperconazole, a new potent antifungal triazole: In vitro activity spectrum and therapeutic efficacy. *Drugs of the future*, 1989, 14: 1187-1209.
  29. Zuger, A., Schuster, M., Simnerkoff, M.S., et al. Maintenance amphotericin B for Cryptococcal meningitis in the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Ann. Int. Med.* 109: 595-593, 1988.
  30. De Gans, J., Eeftinck, J.K.M., Van Ketel, R.J. Itraconazole as maintenance treatment for cryptococcal meningitis in the Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Br. Med. J.* 296: 339, 1988.
  31. Bozzette, S.A., Larsen, R.A., Chiu, J., et al. A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 324: 580-584, 1991.
  32. Treseler, C.B., Sugar, A.M. Fungal meningitis. *Inf. Dis. Clin. North American* 4: 789-808, 1990.