

## TRATAMIENTO CON FLUCONAZOL DE LA CANDIDIASIS SISTEMICA Y LA MENINGITIS POR CRYPTOCOCCUS

Jorge F. Mora Duarte\*, Antonio Solano Chinchilla\*, Guillermo G. Rodríguez Gómez\*\*, Mauricio Artiñano Ferris\*\*, Oscar Palma Rodríguez\*\*, Ronald Chacón Chaves\*, Thelma Sánchez Grillo\*

### RESUMEN

*En ocho pacientes con candidiasis sistémica y dos con meningitis por Cryptococcus neoformans se administró fluconazol inicialmente por vía intravenosa y luego por vía oral. Fueron evaluados solo 9 pacientes al final del tratamiento, ya que un paciente con SIDA y candidiasis sistémica falleció por una severa infección pulmonar causada por Pneumocystis carinii durante la segunda semana de tratamiento.*

*La duración del tratamiento fue de 6 semanas para los procesos candidiásicos y de 12 semanas para las meningitis por Cryptococcus neoformans.*

*La mejoría clínica se alcanzó como promedio en 13 días y la negativización de los estudios micológicos en menos de tres semanas.*

*En los pacientes evaluados, el 100 por ciento alcanzó la curación clínica y micológica. Los efectos adversos e indeseables fueron mínimos y se presentaron en solo 3 pacientes: flebitis, náuseas, vómito y dolor abdominal. La efectividad, tolerancia, penetración al líquido cefalorraquídeo y la posibilidad de administración oral, hacen del fluconazol una droga antimicótica potente, segura, efectiva y fácil de administrar en el tratamiento de los procesos fúngicos severos. (Rev. Cost. Cienc. Med. 1989; 10 (4): - ).*

\* Servicio de Infectología, Hospital México, San José, Costa Rica.

\*\* Servicio de Terapia Intensiva, Hospital México, San José, Costa Rica.

### INTRODUCCION

La base terapéutica fundamental en el tratamiento de las infecciones micóticas tanto superficiales como sistémicas ha descansado por muchos años sobre unas pocas drogas: anfotericina-B, nistatina, 5fluorocitocina, y más recientemente en los derivados azólicos, especialmente imidazólicos, tales como el clotrimazol, miconazol y ketoconazol (1-2).

El grupo de derivados azólicos es en la actualidad la mejor opción terapéutica en el tratamiento de las micosis sistémicas, procesos que presentan un evidente aumento en su incidencia, en relación directa con el aumento de los procesos de inmunoincompetencia, tanto inducidos como adquiridos (3-4).

Los nuevos derivados azólicos (bis-triazólicos) como el itraconazol, el fluconazol y el SCH-39304 (el más reciente), poseen nuevas facetas farmacocinéticas, farmacodinámicas y terapéuticas que las diferencian de las anteriores drogas antimicóticas. Esto es más evidente al compararlos específicamente con el ketoconazol, la droga antimicótica azólica de mayor administración a nivel mundial (1-2).

El fluconazol es un compuesto triazolado de administración intravenosa u oral, de menor peso molecular que el ketoconazol, más hidrosoluble que éste y mejor absorbido en estado de ayuno (1-2).

La característica más importante que distingue al fluconazol del ketoconazol es su alta penetración al líquido cefalorraquídeo (LCR), en donde alcanza un 60 a un 80 por

ciento de la concentración plasmática de la droga (5-7).

El presente reporte tiene como objetivo fundamental comunicar los resultados obtenidos con la administración de fluconazol por vía endovenosa y oral en 7 pacientes con candidiasis sistémica y 2 pacientes con meningitis por *Cryptococcus neoformans*. Ambas patologías micóticas fueron bien demostradas clínica, microbiológica y serológicamente, y se catalogaron como severas. Los pacientes fueron atendidos en los Servicios de Infectología y Terapia Intensiva del Hospital México de la Caja Costarricense del Seguro Social en San José, Costa Rica.

## MATERIALES Y METODOS

Se aplicó un protocolo de estudio multicéntrico, prospectivo, abierto y no comparativo. Los criterios de selección y exclusión de pacientes, se anotan en el Anexo 1.

El estudio incluyó a diez pacientes internados en los servicios médico-quirúrgicos del Hospital México, San José, Costa Rica, entre mayo y setiembre de 1989, inclusive; cumplieron los criterios de selección e inclusión al protocolo de estudio, ocho pacientes con procesos severos de candidiasis sistémica (5 mujeres y 3 hombres, uno de ellos con SIDA) y dos pacientes con meningitis por *Cryptococcus neoformans* (ambos hombres, uno con SIDA). El promedio de edad fue de 43 años, con un ámbito de 20 a 64 años (el 50% de los pacientes eran menores de 50 años).

Posterior a la firma del informe de consentimiento, los pacientes fueron evaluados antes de iniciar el tratamiento con fluconazol, desde varios parámetros: epidemiológico, factores predisponentes, clínico, hematológico, bioquímico, serológico y microbiológico.

Todos los pacientes tenían signos y síntomas compatibles con un proceso micótico activo, comprobación de etiología micótica por frotis y cultivo así como alteraciones hematológicas y bioquímicas sugestivas de actividad infecciosa (anemia, leucocitosis

con neutrofilia y bandemia, velocidad de sedimentación globular aumentada, proteína C reactiva elevada, complemento sérico disminuido, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipokalemia). Además, en dos de ellos se encontró serología positiva por *C. neoformans* en el LCR.

El análisis, la evolución y la cuantificación de los parámetros clínicos, hematológicos y bioquímicos antes mencionados, se realizó al menos una vez por semana. Los estudios microbiológicos y serológicos se realizaron en los casos en que fue posible obtener muestras adecuadas.

Se administró inicialmente el fluconazol por vía intravenosa u oral, en una única dosis al día de 400 mg, según el estado general del paciente, la gravedad y características clínicas del proceso micótico y la posibilidad de administrar la droga en estudio por la vía oral. Los pacientes que iniciaron el tratamiento por vía intravenosa y lo recibieron al menos por 7 días, fueron evaluados con base en la mejoría clínica y continuaron recibiendo el fluconazol por vía oral. Los esquemas de tratamiento se resumen en la Figura 1.

Ocho pacientes (7 candidiasis y una meningitis por *C. neoformans*) recibieron tratamiento intravenoso (IV) de inicio, manteniéndose al menos por una semana. Dos pacientes iniciaron el tratamiento por vía oral: el paciente No. 4 por no disponer de la presentación intravenosa en el momento de iniciar el tratamiento y el paciente No. 10, portador de SIDA y meningitis por *Cryptococcus*, esta vía de administración se le mantuvo durante las 12 semanas del tratamiento a dosis de 400 mg diarios.

La paciente No.7, femenina de 20 años, con un linfoma indiferenciado de intestino delgado diagnosticado histológicamente y una candidiasis intestinal invasiva severa, con diseminación sistémica, recibió la primera semana 400 mg IV diarios de fluconazol, pero fue necesario aumentar la dosis a 800 mg IV diarios, por agravamiento y pésima evolución del proceso infeccioso micótico, esta alta dosis diaria fue aprobada por la Compañía PFIZER y se mantuvo por 5 días. Posteriormente y con base en la

evidente mejoría clínica, bioquímica y hematológica, se inició la administración del antimicótico por vía oral en dosis diaria de 400 mg.

La duración mínima del tratamiento con fluconazol para catalogar a un paciente como evaluable fue de 6 semanas en los procesos de candidiasis sistémica y de 12 semanas en los procesos de meningitis por *C. neoformans*. Posterior a este tiempo de tratamiento, a ninguno de los casos se le administró fluconazol como profiláctico.

La respuesta clínica y micológica fue evaluada según los criterios señalados en el Anexo 2.

La tolerancia al fluconazol se evaluó con base en los efectos tóxicos, indeseables o adversos encontrados y directamente relacionados con la administración de la droga en estudio.

El número tan pequeño de pacientes estudiados no permitió la aplicación de algún método de análisis estadístico de significancia.

## RESULTADOS

Solo 9 pacientes pudieron ser evaluados desde el punto de vista clínico y microbiológico al final del estudio. Un paciente mas-

culino (No. 3), con SIDA y compromiso sistémico por *Candida*, falleció 12 días después de haber sido incluido en el protocolo, por una infección fulminante a nivel del parénquima pulmonar, producida por el parásito oportunista *P. carinii*. Este caso se clasificó como una respuesta clínica y micológica no evaluable.

Los factores predisponentes encontrados en el total de 10 pacientes ingresados al estudio, fueron los siguientes: (entre paréntesis el número de pacientes) antibióticos (4), catéter venoso (3), esteroides (3), SIDA (2), cirugía mayor (2), catéter arterial (2), catéter vesical (2), internamiento en terapia intensiva (2), cáncer (1), desnutrición (1), diabetes (1).

En los dos pacientes ingresados con el diagnóstico de meningitis por *Cryptococcus neoformans*, se identificaron 3 factores predisponentes: desnutrición y diabetes en un caso y SIDA en el otro.

Los procesos infecciosos concurrentes identificados en este estudio, fueron los siguientes: infección del tracto urinario en 4 pacientes, sepsis intraabdominal en 3 casos e infección de tejidos blandos en 2 casos.

Los hallazgos clínicos de ingreso, se anotan en el Cuadro 1.

**CUADRO 1. SIGNOS Y SINTOMAS DE 10 PACIENTES TRATADOS CON FLUCONAZOL POR CANDIDIASIS SISTEMICAS Y MENINGITIS POR CRYPTOCOCCUS**

SIGNOS Y SINTOMAS	No. DE PACIENTES
Fiebre, ataque al estado general	10
Calosfríos, estado séptico	8
Pérdida de peso, cefalea, confusión, letargia e irritabilidad	7
Sudoración nocturna, vómito, dolor abdominal, hematuria	6
Ictericia, disuria, frecuencia, anorexia, lesiones cutáneas	5
Dolor/edema/secreción tejidos blandos, hepatomegalia	4
Esofagitis, esplenomegalia, ascitis	3
Rigidez de nuca/signos meníngeos	2

La mejoría clínica fue evidente en un ámbito de 7 a 23 días, con un promedio de 13 días. Esto permitió manejar de manera ambulatoria a los pacientes Nos. 6, 8, 9, y 10, luego de completar un mínimo de 7 días de hospitalización. El seguimiento ambulatorio se realizó semanalmente, con la evaluación clínica y microbiológica establecida en el protocolo.

El total de muestras procesadas para la identificación micológica en los casos de candidiasis sistémica fue de 76 (14 de orinas, 28 de sangre, 21 de diversas secreciones, 5 de heces, 3 de secreción faríngea, 1 líquido peritoneal y 4 catéteres intravasculares). Hubo 31 muestras positivas (41%). La negativización de los diferentes líquidos y secreciones procesados en los casos de candidiasis sistémica se alcanzó en un ámbito de 1-2 semanas para los aislamientos en sangre, de 1-3 semanas para las orinas y de 2-4 semanas para las diferentes secreciones, con medias de 1,2, 1,8 y 2,6 semanas, respectivamente.

En los dos pacientes con meningitis por *C. neoformans*, se identificó el hongo al fresco (Técnica de tinta china) en LCR, ambos cultivos fueron positivos y la serología del LCR para identificar antígenos de *Cryptococcus* fue positiva.

Después de una semana de tratamiento, el examen al fresco y los cultivos de LCR, fueron negativos por *C. neoformans*. Las alteraciones serológicas persistieron hasta la semana 12 de tratamiento, pero en títulos menores. En el paciente No. 1 la determinación inicial de antígenos de *Cryptococcus* fue de 1:128, con elevación en la semana 8 a 1:512, disminuyendo a 1:128 en la semana 12. En el paciente No. 10 los valores iniciales fueron de 1:256, con disminución a 1:128 en la semana 4 y a 1:64 en la semana 12.

Las alteraciones citológicas (conteo celular aumentado, con predominio linfo-monocitario), y bioquímicas (hipoglucorraquia y proteinorraquia elevada) del LCR se mantuvieron en el paciente No.1 hasta la semana 5 de tratamiento y en el paciente No. 10 hasta la semana 7, con mejoría progresiva.

Seis pacientes (Nos. 1-3-4-6-8 y 9) habían recibido previamente drogas antimicóticas. La duración del tratamiento en días, así como las dosis totales de anfotericina-B (Ptes. Nos. 1-3 y 9), de ketoconazol (paciente No. 4) y nistatina (Ptes. Nos. 6-8 y 9), se anotan en la Figura 2.

En tres pacientes se logró establecer efectos tóxicos, indeseables o reacciones adversas al fluconazol, de mínima intensidad y fácilmente controlables. Un paciente presentó flebitis leve en el miembro superior derecho durante la administración intravenosa del antimicótico; otro presentó náuseas y vómito y un tercero dolor abdominal durante la administración oral de la droga en estudio. Ninguno de estos procesos obligó a la suspensión del tratamiento.

Seis pacientes presentaron en los exámenes previos al tratamiento alteraciones moderadas del hemograma, pruebas de coagulación y pruebas de funcionamiento hepático (PFH). En todos estos pacientes se aisló *Candida* en sangre. Los niveles alcanzados por las PFH no motivó la exclusión del protocolo y se normalizaron en un promedio de dos semanas, a pesar de mantener el tratamiento con fluconazol. No se logró identificar ninguna elevación posterior, como causa directa de la administración de la droga en estudio.

Estas alteraciones fueron interpretadas como manifestaciones a nivel hematológico y hepático del proceso candidiásico generalizado.

## DISCUSION

La tasa de incidencia de los procesos micóticos severos ha aumentado de manera evidente en los últimos 10 años, paralelamente al aumento en el número de pacientes con procesos de inmunodeficiencia, tanto inducidos como adquiridos.

La frecuencia de presentación de la candidiasis sistémica y la criptococosis meníngea es cada día mayor. Estos dos procesos micóticos tienen una alta morbimortalidad debido a los importantes trastornos inmunológicos que tienen de fondo los pacientes que los presentan (8-10).

Ambas micosis son un importante reto terapéutico para el médico, debido a la escasa disponibilidad de drogas antimicóticas efectivas y con adecuada penetración en el Sistema Nervioso Central (SNC). Estos dos factores son los elementos limitantes de mayor importancia en la resolución rápida y satisfactoria de estos graves procesos fúngicos. La anfotericina-B y otras drogas imidazólicas son actualmente el tratamiento de elección para la candidiasis sistémica y la criptococosis meníngea. Las tasas de curación con el uso de anfotericina-B, asociada a flucitocina o a otras drogas imidazólicas son de malas a regulares, en especial cuando el SNC se encuentra comprometido (11).

Es indiscutible la necesidad de disponer de nuevas drogas en el armamentarium terapéutico contra los procesos micóticos graves y diseminados, que sean tanto o más efectivas, pero menos tóxicas y con capacidad de alcanzar niveles terapéuticos adecuados en el SNC que la anfotericina-B, la 5-fluocitocina y drogas imidazólicas de primera generación.

El fluconazol parece surgir en la actualidad como el derivado bis-tris imidazólico que tiene cualidades capaces de llenar estas expectativas, sobre todo por sus características farmacocinéticas, farmacodinámicas, espectro de acción, vías de administración y la baja incidencia de efectos tóxicos y de reacciones adversas o indeseables reportados.

En nuestra experiencia de 10 casos (8 candidiasis sistémicas y 2 criptococosis meníngeas, todos los pacientes tenían algún grado de inmunosupresión por enfermedad de fondo o por inducción medicamentosa, y por lo tanto, pertenecían a grupos de alto riesgo para infecciones oportunistas.

Los factores predisponentes más importantes encontrados en este estudio fueron los siguientes, en orden decreciente: administración de antibióticos de amplio espectro, administración de altas dosis de esteroides, SIDA, cirugía abdominal, colocación de catéteres venosos y arteriales (12).

La rápida e importante actividad fungicida del fluconazol, se manifestó en este estudio

tanto en los procesos diseminados como en los localizados en el SNC. Esta rápida y eficaz acción micocida, se basa en la rapidez con que se encontraron los datos clínicos de mejoría, así como la negativización de los estudios microbiológicos, la mejoría indiscutible de las variables bioquímicas analizadas, la disminución evidente de los títulos de antígeno de *C. neoformans* en el LCR en los casos de meningitis criptococica. Durante el seguimiento por 6 meses después del tratamiento, no encontramos evidencia clínica, bioquímica, microbiológica ni serológica de recaída del proceso micótico tratado.

Una excelente tolerancia y una incidencia de efectos indeseables, tóxicos o adversos despreciable por su intensidad, hacen del fluconazole además de una droga efectiva, una droga segura (1-2).

Como se ha reportado, los niveles séricos del fluconazol son muy similares cuando se administra por vía oral o intravenosa, esto permite tratar procesos micóticos graves con una o ambas de las presentaciones disponibles actualmente. La decisión de una u otra vía de administración, la debe hacer el médico, basándose tanto en la etiología y la severidad del proceso, como en la disponibilidad de la vía oral o en la posibilidad de egreso de un paciente con un proceso micótico, para su manejo ambulatorio. Es evidente que esta es una ventaja no compartida con ninguna otra droga antimicótica de acción sistémica, ya que permite un rápido externamiento de los pacientes, con una importante disminución en el número de días-cama/internamiento, que hasta ahora eran necesarios para erradicar un proceso micótico severo. Hay un significativo ahorro de recursos hospitalarios y una más rápida mejoría emocional para el paciente al regresar a su hogar en un menor período de tiempo.

Nuestra experiencia en el manejo de micosis graves con anfotericina-B, ha demostrado que el promedio de días de internamiento necesarios para completar el esquema de anfotericina-B adecuado para la erradicación del proceso micótico es de 33 días (ámbito 14-138 días), dependiendo

estrechamente del tipo de micosis tratado y su localización. En este estudio con fluconazol, la media de internamiento fue de 17 días (ámbito 7-25 días), independiente del tipo de micosis tratada o de su localización anatómica.

No encontramos diferencias en la respuesta microbiológica cuando iniciamos la administración del fluconazol por vía intravenosa u oral, pero sí se presentó una mejoría clínica más rápida, cuando se administró una dosis de 400 mg diarios por vía intravenosa de manera inicial, para luego continuar con igual dosis por la vía oral, hasta completar el período requerido de tratamiento.

El caso número 7 ameritó la administración de 800 mg intravenosos por 5 días, con una excelente respuesta clínica y microbiológica y sin demostrarse ninguna reacción adversa, tóxica o indeseable con esta alta dosificación.

Una elevación leve de las enzimas hepáticas y discretas alteraciones hematológicas han sido reportadas con la administración de fluconazol (1-3). Seis pacientes en nuestro estudio, todos con candidiasis diseminada y aislamientos positivos en sangre por esta levadura, presentaron elevaciones moderadas de las enzimas hepáticas, anemia y trombocitopenia leves y una disminución leve del tiempo de protrombina, antes del inicio del protocolo y la concomitante administración de fluconazol. Esto se interpretó como una respuesta inespecífica del hígado y de la médula ósea a la agresión micótica (hígado reactivo o hepatitis reactiva). Los niveles de enzimas hepáticas y valores hematológicos y de coagulación se normalizaron de manera progresiva al controlarse el proceso infeccioso y en asociación a la administración mantenida de la droga en estudio.

Es evidente que esta nueva molécula antimicótica representa un gran paso en el tratamiento de los procesos severos producidos por hongos, pero esto nos obliga a tomar una posición de mayor responsabilidad ante cada paciente que necesite su administración, evitando la prescripción mal fundamentada, liberal o por "moda".

Esta clase de molécula tan valiosa debemos administrarla de manera científica, ética y responsable, como la única manera de que se mantenga con adecuada eficacia y en un sitio adecuado dentro del armamentarium antimicótico.

#### ABSTRACT

*Ten patients were treated with a new antifungal azole agent: fluconazole; eight patients with systemic candidiasis and two with cryptococcal meningitis. Only nine patients were evaluated because one male patient HIV positive with systemic candidiasis died on day fourteen of treatment due to a fulminant pulmonary pneumocystosis.*

*Fluconazole was administered intravenously or by mouth during 6 weeks in systemic candidiasis and 12 weeks in cryptococcal meningitis. Clinical improvement was present in a median of 13 days and negative fungal cultures were reported in a median of 17 days of treatment.*

*Fluconazol with its broad spectrum of antifungal activity, good penetration into cerebrospinal fluid, availability in intravenous and oral form and a low frequency of toxic and adverse reactions, is a very good alternative in the treatment of severe fungal infections.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. Saag, M.S., Dismukes, W.E. Azole antifungal agents: emphasis on new triazoles. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988; 32: 1-8
2. Dismukes, W.E. Azole antifungal drugs: old and new. *Ann Intern Med.* Editorial. 1988; 109: 177-179.
3. Armstrong, D., Gold, J.W.M., Dryjanski, J.: Treatment of infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1985; 103: 738-743.
4. Sugar, A.M., Saunders, C. Oral fluconazole as suppressive therapy of disseminated cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Med.* 1988; 85: 481-489.

5. Perfect J.R., Durack, D.T. Penetration of imidazoles and triazoles into cerebrospinal fluid of rabbits. *J. Antimicrob. Chemother* 1985; 16:81-86.
6. Dismukes, W.E. Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *J. Infect Dis.* 1988; 157: 624-628.
7. Arndt, C.A., Walsh, T.J., McCully, C.L. Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid: implications for treating fungal infections of the central nervous system. *J. Infect Dis.* 1988; 157: 178-180.
8. Marsh, P.K., Tally, F., Kellum, J. Candida infections in surgical patients. *Ann Surg.* 1983; 198:42-47.
9. Sickles, E.A., Greene, W.H., Wiernick, P.H. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med.*, 1975; 135: 715-719.
10. Young, L.S. Nosocomial infection in the immunocompromised adult. *Am. J. Med.* 1981; 70: 394.
11. Jan, W.; Wout, V.T., Graeff-Meeder, E.R. Treatment of two cases of cryptococcal meningitis with fluconazole. *Scand J Infect Dis.* 1988; 10:193-198.
12. Meunier-Carpentier F.; Kiehn, T.; Armstrong, D. Fungemia in the immunocompromised host: Changing patterns, antigenemia, high mortality. *Am J. Med.* 1981; 71:363.

FIGURA 1. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO CON FLUCONAZOL EN 10 PACIENTES

PTE. Nº	MICOSIS	SEMANAS DE TRATAMIENTO													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
1	Meningitis por Cryptococcus	■	■												
2	Candidiasis Diseminada	■													
3	Candidiasis Diseminada	■													
4	Candidiasis Diseminada	■													
5	Candidiasis Diseminada	■													
6	Candidiasis Diseminada	■	■												
7	Candidiasis Diseminada	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	Candidiasis Diseminada	■	■												
9	Candidiasis Diseminada	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	Meningitis por Cryptococcus	■													
<b>FLUCONAZOL</b>		400 IV		800 IV		400 ORAL		200 ORAL							



**FIGURA 2. ADMINISTRACION PREVIA DE DROGAS ANTIMICOTICAS  
EN 10 PACIENTES TRATADOS CON FLUCONAZOL**

Paciente No.	1	3	4	6	8	9
<b>Anfotericina - B</b>						
Días	23	16				7
Dosis Total mg.	1150	480				280
<b>Ketoconazol</b>						
Días			12			
Dosis Total mg.			2400			
<b>Nistatina</b>						
Días				4	7	6
Dosis Total Mill. uds				2	12	2

Nota: Los pacientes 1 - 3 - 4 - 9 se catalogaron como fallas terapéuticas para anfotericina - B y ketoconazol por cultivos (+).