

Tratamiento de la Criptococosis Meníngea en pacientes HIV: una revisión sistemática

MARÍA AROZARENA DE GAMBOA^a, MARINA LONGORDO OTERO^a Y NOEMÍ RIVAS^b

RESUMEN

Contexto: En la década del 1950, la formulación convencional de anfotericina B, revolucionó el tratamiento de las micosis profundas. Desde entonces y con el objetivo de disminuir sus efectos adversos, fueron ensayadas nuevas alternativas terapéuticas, como las formulaciones lipídicas de anfotericina B.¹

Objetivo: Realizar una revisión sistemática sobre la terapéutica antifúngica en la fase de inducción del tratamiento de criptococosis meníngea en pacientes HIV, a fin de optimizar las conductas ante ellos y la elección de fármacos disponibles.

Fuente de información: Se utilizó PubMed para la búsqueda de artículos publicados entre Julio de 2007 a Febrero de 2012.

Key words: *treatment, cryptococcal, meningitis.*

Resultados: Se seleccionaron 5 ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

Conclusiones: Las formulaciones liposomales de anfotericina B poseen similar eficacia a la anfotericina B convencional en la fase de inducción de la terapéutica antifúngica en pacientes HIV adultos, con menor incidencia de efectos adversos.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas han aumentado ostensiblemente en las últimas décadas.

Su importancia radica en la severidad mórbida y la alta mortalidad que causa, en individuos con algún grado de inmunosupresión.¹

La infección por HIV (síndrome de inmunodeficiencia humana), es la condición predisponente más frecuente para padecer criptococosis diseminada, tanto en adultos como en niños.

La presentación más importante de la criptococosis es la meningococcal. Esta en-

fermedad es más frecuentemente causada por la especie *Cryptococcus neoformans*.¹

El tratamiento del paciente con criptococosis meníngea comprende varios aspectos: terapéutica antifúngica, el control de la presión intracraneal y el manejo del síndrome de reconstitución inmune.²

Este trabajo está centrado en las novedades halladas en la literatura sobre la terapéutica antifúngica en el tratamiento de la criptococosis meníngea.

OBJETIVO

Realizar una revisión sistemática sobre la terapéutica antifúngica en la fase de inducción, del tratamiento de la criptococosis meníngea en pacientes HIV; a fin de optimizar las conductas ante ellos y la elección de fármacos disponibles, dosis y toxicidad, haciendo focus en las formulaciones liposomales de anfotericina B.

MÉTODOS

Búsqueda bibliográfica y estudios seleccionados

Se realizó la búsqueda en PubMed de artículos publicados entre Julio de 2007 a Febrero de 2012 sobre tratamiento de criptococosis meníngea en pacientes con HIV.

Las palabras claves utilizadas fueron: *treatment cryptococcal meningitis* y tuvimos

a. Residentes de 1^{er} año de Clínica Pediátrica. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

Correspondencia: maru_arozena@hotmail.com

b. Tutora Médica Pediatra e Infectóloga. Jefa de la división B de Clínica e Infectología del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

en cuenta los siguientes límites para la búsqueda de artículos: *clinical trial, meta-analysis, practice guideline, randomized controlled trial, review, clinical trial, phase IV, controlled clinical trial, english, AIDS, publish in the last 5 years*.

Solo se pudieron incluir en la búsqueda los artículos de la bibliografía anglosajona. También las cartas y editoriales fueron excluidas.

RESULTADOS

Las autoras hallaron 43 resultados y habiendo revisado los *abstracts* de los artículos cuyos títulos contenían el objeto de la búsqueda. De esta manera se excluyeron 22 (veintidós) artículos.

También fue descartado un trabajo por

hallarse duplicado en el índice de PubMed.

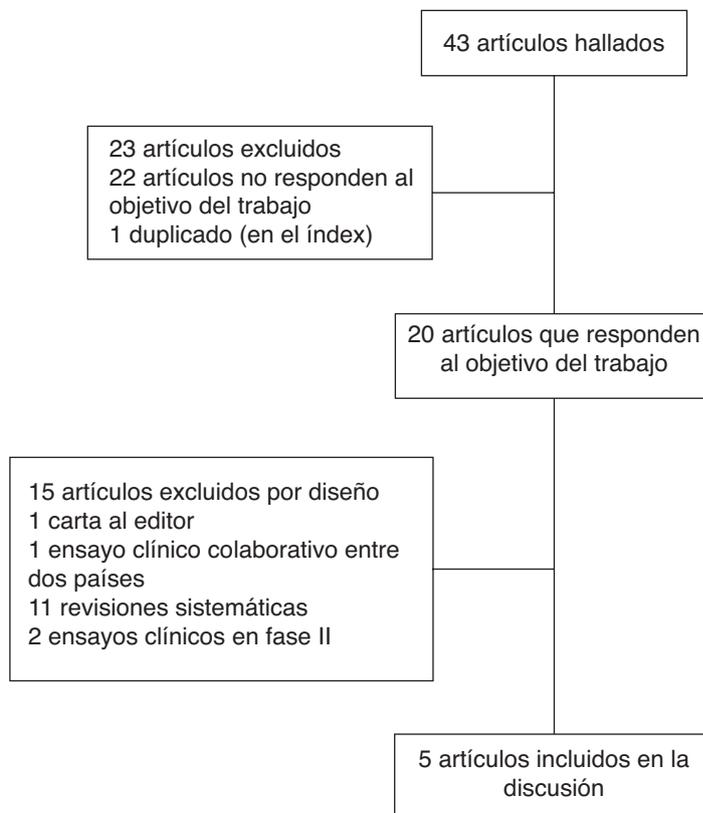
Se encontraron 20 artículos relacionados con el tratamiento de la criptococosis meníngea. Entre ellos se halló una carta al editor, que no se seleccionó por su bajo nivel de evidencia³ y un estudio colaborativo en ensayos clínicos porque no respondió al objetivo del trabajo a pesar del título.

Las revisiones sistemáticas (11 resultados) y dos los ensayos clínicos en fase II fueron analizadas en el presente trabajo pero excluidas de la discusión por su bajo grado de evidencia.³

Finalmente, se obtuvieron 5 ensayos clínicos completos, relacionados con la terapéutica antifúngica del tratamiento de la criptococosis meníngea.

El trabajo fue supervisado por un tutor, quien es Médica Pediatra e Infectóloga.

Diagrama 1. Dinámica en la selección de artículos



El diagrama muestra la selección de artículos. La misma se llevó a cabo en dos pasos: en un primer momento se definió, mediante lectura de títulos y *abstracts* aquellas que responden al objetivo del trabajo. En segundo lugar, se analizaron los trabajos hallados y se incluyen la discusión de aquel tipo de diseño, que nos resultó más adecuado para la presente revisión (ensayos clínicos controlados y aleatorizados).

Tabla 1. Análisis de los artículos utilizando “Declaración CONSORT”

Artículos sometidos	Diseño de los artículos a discusión	Tamaño de la muestra analizada	Evidencia global de los artículos
“Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and convencional amphotericin” R. Hamill ⁵	Ensayo clínico controlado y aleatorizado. Doble ciego	267 pacientes adultos HIV al finalizar el estudio	Alto nivel de evidencia
“Liposomal amphoterin B (Fungisome™) for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV/AIDS patients in India: A multicentric, randomized controlled trial” Jadhav ⁶	Ensayo clínico controlado y aleatorizado, multicéntrico. No doble ciego	28 pacientes adultos HIV al finalizar el estudio	Nivel intermedio evidencia
“Monitoring and impact of fluconazole serum and cerebrospinal fluid concentration in HIV-associated cryptococcal meningitis-infected patients” W. Manosuthi ⁷ .	Ensayo clínico controlado y aleatorizado. No doble ciego	64 pacientes adultos HIV al finalizar el estudio	Nivel intermedio de evidencia
“High dose amphotericin B with Flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial” T. Bianic ⁸	Ensayo clínico controlado y aleatorizado. No es doble ciego	64 pacientes adultos HIV al finalizar el estudio.	Nivel intermedio de evidencia
“Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi” J. Nussbaum ⁹	Ensayo clínico controlado y aleatorizado. No doble ciego	38 pacientes adultos HIV al finalizar el estudio	Nivel intermedio de evidencia

En la tabla se muestra, en forma resumida, algunos de los ítems de la lista de comprobación de puntos a incluir cuando se informa un ensayo clínico.

Análisis de la calidad de los artículos hallados

Los ensayos clínicos obtenidos de la búsqueda fueron evaluados mediante la Declaración CONSORT: recomendaciones revisadas para mejorar la calidad de los informes de ensayos aleatorizados de grupos paralelos.⁴

Para ello se analizaron los artículos en 27 ítems que figuran en el listado de comprobación a incluir cuando se informa un ensayo clínico aleatorizado. Este listado analiza el título y resumen, la introducción, métodos, resultados y comentarios en ensayos controlados.

El artículo “Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and convencional amphotericin” de R. Hamill⁵ es un ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego que ofrece alto nivel de evidencia global, con el mayor tamaño de muestra analizada (267 pacientes adultos HIV), lo que permitió obtener conclusiones.

Jadhav⁶ publicó “Liposomal amphoterin B (Fungisome™) for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV/AIDS patients in India: A multicentric, randomized controlled trial”, un ensayo clínico controlado aleatorizado y multicéntrico. No doble-ciego. Donde se analizaron

28 pacientes adultos HIV. La evidencia global del artículo es de nivel intermedio.

Los trabajos de W. Manosuthi⁷ y T. Bianic⁸ son también de un nivel intermedio. Ambos artículos son ensayos clínicos controlados aleatorizados y ninguno es doble ciego. Ambos incluyeron 64 pacientes en su estudio.

El artículo publicado J. Nussbaum⁹ posee el menor número de participantes (38 pacientes adultos HIV) incluidos en el ensayo clínico controlado y aleatorizado no doble ciego. Ofrece un nivel intermedio de evidencia global.

DISCUSIÓN

Harrison,¹ en su libro "Principios de Medicina Interna" recomienda administrar la asociación de anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/día) más 5-fluorocitosina (100 mg) por día, por dos semanas seguido fluconazol (400 mg/día) por al menos 10 semanas y continuar con el tratamiento de mantenimiento de por vida con fluconazol (200 mg/día).

En población pediátrica, Nelson¹⁰ propone como terapéutica la administración anfotericina B en dosis de 0,7 mg/kg/día más 5-fluorocitosina a 100 mg/kg/día durante dos semanas como mínimo y por 6-10 semanas, para continuar después con fluconazol 400 mg/día por un mínimo de 8-10 semanas. El fluconazol debiera continuarse de por vida (terapia de mantenimiento) luego de completar la fase de consolidación.

Se han desarrollado en las últimas décadas nuevas formulaciones terapéuticas para el tratamiento de la criptococosis meníngea, con el objetivo de disminuir los efectos adversos de la anfotericina B convencional.¹

En la presente revisión sistemática sobre la terapéutica antifúngica del tratamiento de la criptococosis meníngea de pacientes HIV se ha observado un especial interés en la utilización durante la fase de inducción de formulaciones liposomales de anfotericina B, la administración oral de fluconazol y 5-fluorocitosina.

A partir del análisis de los artículos hallados, se decidió hacer focus en el trabajo de R. Hamill⁵ por su alto nivel de evidencia, ya que es un ensayo clínico controlado aleatorizado y doble ciego (a diferencia del resto de los artículos analizados), el gran tamaño de la muestra (267 pacientes) y el detalle de los

resultados obtenidos. Dicho trabajo concluye que la anfotericina B liposomal (AmBisone) posee similar eficacia terapéutica que la anfotericina B convencional, incluso a altas dosis, con menor incidencia de efectos adversos, principalmente los relacionados con la infusión. Es importante resaltar que en este estudio, a diferencia de otros analizados en el presente trabajo, no se utilizó 5-fluorocitosina. Resulta importante reiterar que esta droga no se encuentra disponible en Argentina desde hace varias décadas, lo que hace viable extrapolar el estudio en nuestro medio.

Además existen cuatro estudios cuyo diseño otorgan un nivel intermedio de evidencia (T. Bianic,⁸ W. Manosuthi,⁷ J. Nussbaum⁹ y Jadhav⁶). Dichos estudios son ensayos clínicos controlados y aleatorizados, ninguno es doble ciego. El número de pacientes incluidos es notablemente menor al analizado por R. Humill⁵ y los resultados no se expresan en detalle.

En los trabajos de J. Nussbaum⁹ y W. Manosuthi⁷ se observa la tendencia a la utilización de fluconazol a altas dosis (en combinación con anfotericina B) en la fase de inducción de la terapia antifúngica del tratamiento de criptococosis meníngea. Los autores creen que dicho interés se relaciona con la disponibilidad de fluconazol, (se observó que responde a las donaciones de grandes laboratorios, en países con recursos limitados)^{2,11} y de este modo la posibilidad de ofrecer un tratamiento secuencial o exclusivamente oral. Los resultados obtenidos por Jadhav⁶ en su ensayo clínico sobre la utilización de anfotericina B liposomal (Fungisome) a dosis de 1 mg/kg/día o 3 mg/kg/día, observando mayor eficacia con la dosis más elevada (3 mg/kg/día), también son de destacar, ya que dicho trabajo ofrece un intermedio de evidencia. El mismo es un ensayo clínico controlado, aleatorizado y multicéntrico, sin embargo no es doble ciego. Posee una escasa muestra (28 pacientes), la menor de todos los estudios analizados. El estudio de T. Bianic,⁸ si bien ofrece un nivel intermedio de evidencia por ser este un ensayo clínico controlado, aleatorizado, no doble ciego, con una muestra de 64 pacientes y cuyos resultados no se encuentran claramente especificados. Sin embargo, volvemos a reiterar que este estudio no es viable en nuestro país por la falta de 5-fluorocitosina en Argentina.

Tabla 2. Síntesis de los artículos analizados en la discusión

Artículos sometidos a discusión	Métodos	Conclusión de los ensayos clínicos
<i>"Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and Conventional amphotericin"</i> R. Hamill ⁵	anfotericina B convencional a 0,7 mg/kg/día vs. anfotericina B liposomal a 3 mg/kg/día vs. anfotericina B a 6 mg/kg/día	Las formulaciones liposomales de anfotericina B poseen similar eficacia en comparación con anfotericina B convencional. La anfotericina B liposomal a 3 mg/kg/día posee menor incidencia de efectos adversos relacionados con la infusión.
<i>"Liposomal amphotericin B (Fungisome TM) for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV/AIDS patients in India: A multicentric, randomized controlled trial"</i> Jadhav ⁶	anfotericina B liposomal (Fungisome) 1mg/kg/día vs. anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día	La mayor dosis de anfotericina B liposomal demostró mayor eficacia y conversión microbiológica de LCR en menor tiempo
<i>"Monitoring and impact of fluconazole serum and cerebrospinal fluid concentration in HIV-associated cryptococcal meningitis-infected patients"</i> W. Manosuthi ⁷	anfotericina B 0,7 mg/kg/día vs. anfotericina B 0,7 mg/kg/día y fluconazol 400 mg/día vs. anfotericina B 0,7 mg/kg/día y fluconazol 800 mg/día	El tratamiento de criptococosis meníngea en pacientes HIV con fluconazol a altas dosis (800 mg/día) estuvo asociado con concentraciones elevadas del mismo en plasma y LCR. Estas altas concentraciones parecen estar asociadas a un aumento de la sobrevida.
<i>"High dose amphotericin B with Flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial"</i> T. Biani ⁸	anfotericina B a 0,7 mg/kg/día y 5-fluorocitosina 100 mg/día vs. anfotericina B a 1 mg/kg/día y 5-fluorocitosina 100 mg/día	La actividad antifúngica se observó en menor tiempo con dosis mayores de anfotericina B. afectación renal se observó sin diferencias en ambos grupos. Anemia se asoció al sexo femenino y en menor medida a la combinación de anfotericina B a 1 mg/kg/día y 5-fluorocitosina
<i>"Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi"</i> J. Nussbaum ⁹	fluconazol (1200 mg/día) vs. fluconazol (1200 mg/día) y 5-fluorocitosina (100mg/kg/día)	La combinación terapéutica (fluconazol y 5-fluocitosina*) mostró mayor eficacia antifúngica que fluconazol como monoterapia.

En la presente tabla se realizó una síntesis del contenido que ofrecen los artículos incluidos en la discusión. Expresa los métodos y las conclusiones que ofrecen los autores.

CONCLUSIONES

Los estudios analizados en pacientes adultos permiten considerar la anfotericina B liposomal como una opción terapéutica válida en nuestro país en la fase de inducción

del tratamiento de criptococosis meníngea en pacientes HIV.

Dada la falta de disponibilidad de 5-fluorocitosina en nuestro país y en otras partes del mundo, los efectos adversos de la anfotericina B convencional y la falta de disponibilidad

en algunas regiones, ha llevado a aumentar el interés sobre la utilización del fluconazol en la etapa de inducción, que hasta el momento, se encontraba recomendado para la terapéutica de mantenimiento.

Debido al escaso número de estudios realizados en niños en la bibliografía hallada en la presente revisión, sobre el tratamiento de criptococosis meningea en pacientes HIV, no es posible realizar conclusiones sobre la mejor opción terapéutica en pacientes en edad pediátrica.

Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos efectuados en adultos "abren la puerta" a futuros estudios a realizar en este grupo etario.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Es la primera vez que los autores emprenden un trabajo de estas características.

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras y tutor no reciben financiamiento alguno.

REFLEXIONES

Al realizar el presente trabajo se efectuó una lectura crítica de los diferentes tipos de estudios y en particular, sobre ensayos clínicos.

Se considera haber cumplido con el objetivo que presenta el "Curso Introductorio a la Metodología de la Investigación en Clínica Pediátrica", realizado en el Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".

Ha sido un gran desafío su concreción, aún con las herramientas teóricas que se dispusieron para llevarlo a cabo.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Noemí Rivas, Tutora Médica Pediatra e Infectóloga. Jefa de la división B de Clínica e Infectología del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", por la supervisión del trabajo.

A la Dra. Romina Grinspon, Becaria post Doctoral de CONICET por la resolución de dudas teóricas planteadas. Se desempeña

en el Centro de Investigaciones Endocrinológicas y en la División de Endocrinología del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".

BIBLIOGRAFÍA

1. Harrison. Principios de Medicina Interna, 17^{ma} edición, Eds. Mc-Graw-Hill Interamericana Editores, Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Localzo, Estados Unidos, 2008, 1243p.1252p.
2. Read Pukkila-Worley, Eletherios Mylonakis. Epidemiology and management of cryptococcal meningitis: developments and challenges. Expert Opinion on Pharmacotherapy. Informa healthcare. 2008. 551-560 [disponible en <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1517/14656566.9.4.551>] [consulta 25 de febrero de 2012]
3. Fistera.com, Atención Primaria en la Red. Lectura crítica de un artículo sobre tratamiento. Pilar Gayoso Diz. Galicia. 2004. [Disponible en <http://www.fistera.com>] [consulta 15 diciembre 2011]
4. Moher, Schulz y Altman. La Declaración CONSORT: Recomendaciones revisadas para mejorar la calidad de los informes de ensayos aleatorizados de grupos paralelos. Revista de Sanidad Militar. Almada-Muñoz, traductor. México. 2002. 56p.
5. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, Johnson PC, Graybill JR, Javaly K, Barker DE. Oxford Journals Medicine Clinical Infectious Diseases. 2010. 51(2):225-32. [Disponible <http://cid.oxfordjournals.org/content/51/2/225.long>] [consultado 23 febrero de 2012]
6. Liposomal amphotericin B (Fungisome TM) for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV/AIDS patients in India: A multicentric, randomized controlled trial. Jadhav, A Bamba, VM Shinde, N Gogtay, NA Kshirsagar, LS Bichile, D Mathai, A Sharma, S Varma y R Digumarathi. Journal of Postgraduate Medicine. 2010. 56(2):71-75 [disponible en [http://www.jpgmonline.com/article.asp?issn=00223859;year=2010;volume=56;issue=2;epage=71;epage=75;aulast=Jadhav\[6\];type=0](http://www.jpgmonline.com/article.asp?issn=00223859;year=2010;volume=56;issue=2;epage=71;epage=75;aulast=Jadhav[6];type=0)] [consulta 23 febrero de 2012]
7. Monitoring and impact of fluconazole serum and cerebrospinal fluid concentration in HIV-associated cryptococcal meningitis-infected patients. W Manosuthi, P Chetchotisakd, TL Nolen, D Wallace, S Sungkanuparph, T Anekthananon, K Supparatpinyo, PG Pappas, RA Larsen, SG Filler, D Andes, on behalf of the BAMSG 3-01 Study Team. HIV Medicine. 2010. 11(4):276-81. [Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1293.2009.00778.x/abstract;jsessionid=630466528D7CDA837A5AABF35BA41905.d02t03>] [consulta 27 de febrero]

8. High-Dose Amphotericin B with Flucytosine for the Treatment of Cryptococcal Meningitis in HIV-Infected Patients: A Randomized Trial. Tihana Bicanic, Robin Wood, Graeme Meintjes, Kevin Rebe, Annemarie Brouwer, Angela Loyse, Linda-Gail Bekker, Shabbar Jaffar and Thomas Harrison. *Oxford Journals Medicine Clinical Infectious Diseases* 47(1): 123-130. [Disponible en <http://cid.oxfordjournals.org/content/47/1/123.short>] [consulta 23 de febrero 2012]
9. Combination Flucytosine and High-Dose Fluconazole Compared with Fluconazole Monotherapy for the Treatment of Cryptococcal Meningitis: A Randomized Trial in Malawi. Jesse C. Nussbaum, Arthur Jackson, Dan Namarika, Jacob Phulusa, Jullita Kenala, Creto Kanyemba, Joseph N. Jarvis, Shabbar Jaffar, Mina C. Hosseinipour, Deborah Kamwendo, Charles M. van der Horst and Thomas S. Harrison. *Oxford Journals Medicine. Clinical Infectious Diseases* . 2010.50 (3): 338-344. [disponible en <http://cid.oxfordjournals.org/content/50/3/338.long>] [consulta el 27 de febrero de 2012]
10. Nelson. *Tratado de pediatría*. 18ª edición, Elsevier Saunders, Kliegman, Behman, Jenson, Stanton. España, 2009. 18:1311-1312.
11. Eric Milefchik, Mary Ann Leal, Richard Haubrich, Samuel A. Bozzette, Jeremiah G. Tilles, John M. Leedom, J. Allen Mccutchan and Robert A. Larsen. Fluconazole alone or combined with flucytosine for the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Medical Micology. Informa healthcare*. 2008, Vol. 46, No. 4, Pages 393-395 [disponible en <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/13693780701851695>] [consulta 27 febrero 2012]