



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA Y OTRAS INFECCIONES
FÚNGICAS EN PACIENTES CON NEOPLASIA HEMATOLÓGICA EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN
INFECTOLOGÍA PRESENTA:
DRA. YULIANA ITALIA LÓPEZ BUENO**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. CAROLINA PÉREZ JIMÉNEZ**



CIUDAD DE MEXICO, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACION DE TESIS

**ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA Y OTRAS INFECCIONES FÚNGICAS EN PACIENTES
CON NEOPLASIA HEMATOLÓGICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

Dra. Carolina Pérez Jiménez
Medico Adscrito a Infectología
Asesor de Tesis
Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Eduardo Cervera Ceballos
Director de Docencia
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio
Subdirectora de Educación Medica
Instituto Nacional de Cancerología

ÍNDICE

Marco Teórico.....	4
Justificación.....	7
Planteamiento del Problema.....	8
Objetivos.....	9
Métodos.....	10
Análisis Estadístico.....	11
Resultados.....	14
Discusión	17
Conclusiones.....	19
Anexos.....	20
Bibliografía.....	25

MARCO TEÓRICO

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son una complicación grave y frecuente en individuos inmunocomprometidos, particularmente en pacientes con neoplasias malignas hematológicas. La incidencia reportada de IFI varía del 2 al 15%. En las últimas décadas, a pesar de los avances en el diagnóstico temprano y tratamiento, estas infecciones continúan ocasionando alta mortalidad, en algunas series, mayor del 50%. La aspergilosis invasiva (AI) y la candidiasis invasiva son las principales IFI en el grupo de pacientes con neoplasias hematológicas. Las levaduras, como *Candida spp.*, y los hongos filamentosos, como *Aspergillus spp.*, son los patógenos predominantes de las IFI, otros hongos poco comunes y difíciles de tratar, como Mucorales, *Fusarium spp* y Feohifomicetos han incrementado su incidencia como causa de IFI recientemente, en pacientes con neoplasias malignas hematológicas. La presentación clínica de las IFI es inespecífica y existen criterios diagnósticos en las poblaciones críticamente enfermas, por lo que el diagnóstico de la enfermedad es difícil.

Los factores de riesgo más frecuentes para desarrollo de IFI en paciente hematológico son: neutropenia prolongada, especialmente en pacientes con leucemia mieloide aguda, uso de esteroides, dosis altas de citotóxicos, dispositivos médicos invasivos, exposición prehospitalaria y hospitalaria, edad y comorbilidades. Entre las IFI causadas por levaduras, *Candida albicans* sigue siendo un patógeno importante, pero una tasa importante de infecciones es causada por especies de *Candida* no *albicans* (*C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*). Durante los últimos 20 años, con el uso de un mayor número de agentes antineoplásicos, se ha reportado un número creciente de infecciones causadas por hongos filamentosos, de los cuales *Aspergillus spp* es la principal complicación fatal en pacientes con neoplasias malignas hematológicas, además de otros hongos oportunistas, como *Fusarium spp.* y Zygomycetos.

Aunque la incidencia real de las IFI ha aumentado, su frecuencia real es a menudo subestimada debido a la dificultad en el diagnóstico. Aunque el uso de pruebas de laboratorio ha aumentado su disponibilidad en los últimos años, el diagnóstico de IFI es complicado por manifestaciones clínicas no específicas. Los pacientes con neutropenia febril presentan de manera frecuente síntomas respiratorios y alteraciones radiográficas. La incidencia de infiltrados pulmonares en pacientes con neutropenia febril posterior a terapia mielosupresiva para enfermedades hematológicas varía del 15 al 25%. En la mayoría de los casos estas alteraciones radiográficas se asocian a mayor mortalidad, alcanzando el 90% en quienes requieren ventilación mecánica. Otras causas no infecciosas que se deben considerar en el diagnóstico diferencial de los síntomas respiratorios en estos pacientes son hemorragia alveolar difusa, neumonitis post-radiación, toxicidad pulmonar inducida por drogas, recurrencia o infiltración pulmonar de la enfermedad neoplásica. La importancia de identificar el patógeno mediante diversos estudios invasivos se ha demostrado en diversas publicaciones, en donde el rendimiento y complicaciones asociadas a estos procedimientos varía con rangos tan amplios de 0%-67% y con tasas de complicación también variables (10-20%) y dificultades para obtener muestras biológicas apropiadas para los estudios microbiológicos. Estas muestras requieren de procedimientos invasivos (por ejemplo, biopsias, lavado broncoalveolar) a menudo diferidos por citopenia o por el estado crítico de estos pacientes. Por lo anterior, se han desarrollado nuevos

estudios diagnósticos, centrados en la detección de biomarcadores, como los antígenos o metabolitos fúngicos circulantes (por ejemplo, galactomanano y (1,3) - β -D-glucano).

En 2008, la Organización Europea para la Investigación y tratamiento del Cáncer y el grupo de Estudio de Micosis (EORTC/MSG) desarrollaron definiciones para facilitar la identificación de IFI con datos clínicos y epidemiológicos de los pacientes con riesgo de enfermedad fúngica invasiva.

Se asignaron 3 niveles de probabilidad para el diagnóstico de infección fúngica invasiva: "Probada", "probable" y "posible". El concepto de infección fúngica invasiva probable requiere la presencia de las características del huésped, un criterio clínico y uno micológico. Las características del huésped son: Historial reciente de neutropenia (menos de 500 neutrófilos / L durante 10 días) temporalmente relacionado con el inicio de enfermedad fúngica, receptor de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, uso prolongado de corticosteroides (excluyendo a los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica) con un dosis mínima de 0,3 mg / kg / día de prednisona o su equivalente durante más de 3 semanas, tratamiento con otros inmunosupresores de células T, como ciclosporina, bloqueadores de TNF- α , anticuerpos monoclonales específicos (como alemtuzumab), o análogos de nucleósidos durante los últimos 90 días, Inmunodeficiencia severa heredada (tal como enfermedad granulomatosa crónica o inmunodeficiencia combinada severa. Los Criterios clínicos son: Enfermedad de las vías respiratorias, presencia de 1 de los 3 signos siguientes en tomografía computada: Lesiones densas, circunscritas, con o sin signo de halo, Signo aire creciente o Cavitaciones, Traqueo bronquitis, Ulceración traqueobronquial, nódulos, pseudomembranas, placas o escaras evidenciadas en el análisis broncoscópico; infección sinonasal (imagen con datos de sinusitis más al menos uno de los 3 signos siguientes: dolor localizado agudo (incluyendo dolor que irradia al ojo), úlcera nasal con escara necrótica, extensión del seno paranasal a través de las barreras óseas, incluyen do la órbita). Infección del SNC se definió como 1 de los 2 signos siguientes: Lesiones focales o reforzamiento meníngeo en Resonancia Magnética Nuclear o Tomografía Axial Computada. Criterios micológicos: Prueba directa (citología, microscopía directa o cultivo), levadura o hifas en el esputo, líquido de lavado broncoalveolar, cepillado bronquial, o muestras de aspiración de seno, indicado por 1 de los siguientes: Presencia de elementos fúngicos que indican un hongo, la recuperación mediante cultivo de un hongo (por ejemplo, especies de *Aspergillus*, *Fusarium*, *Zygomycetes* o *Scedosporium*), pruebas indirectas (detección de constituyentes de antígeno o de pared celular). Para Aspergilosis la detección de antígeno de galactomanano detectado en plasma, suero, líquido de lavado broncoalveolar o LCR. Para Enfermedad fúngica invasiva distinta de la criptococosis y las Zygomycosis, (1,3) - β -D-glucano detectado en suero.

Se definió infección fúngica invasiva posible aquellos casos con los factores de riesgo del huésped y con datos clínicos consistentes con IFI, sin cumplir criterios para IFI probable. En el estudio AURORA, se evaluó incidencia de IFI en pacientes con neoplasias hematológicas, reportando 11 de 589 pacientes(2.1%) con diagnostico confirmado de infección por hongos filamentosos, documentado *Aspergillus spp* como la principal etiología. Las enfermedades subyacentes fueron Leucemia Mieloide Aguda, Leucemia Linfocítica Crónica y Linfoma No Hodgkin. El concepto de terapia antifúngica preventiva fue recientemente introducido para el tratamiento con IFI en

pacientes malignos hematológicos. Brevemente, la terapia antimicótica preventiva es una terapia que utiliza antifúngicos basados en el diagnóstico probable infección fúngica por los resultados de estudios complementarios (por ejemplo, pruebas de GM o la tomografía computarizada de tórax).

Métodos Diagnósticos

El galactomanano (GM) es un polímero hetero polisacárido líneas, una cadena de manosa no inmunogénica en la que están adheridos residuos laterales 1,5-galacto-furanosa, que forman parte de la pared celular específica de algunos hongos, representando el 5% de la misma, estos antígenos circulantes termoestables se liberan durante el crecimiento del hongo y en la fase de invasión del tejido. La detección de este (GM) en el suero o en el líquido de lavado broncoalveolar (BALF) usando el inmunoensayo enzimático Platelia *Aspergillus* (EIA), es un método relevante para diagnóstico precoz de aspergilosis invasiva en pacientes inmunodeprimidos. Los niveles séricos del galactomanano se correlacionan con la cantidad de *Aspergillus* en pacientes con aspergilosis invasiva. En 2003, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el uso de inmunoensayo (EIA) de galactomanano (Platelia *Aspergillus*); Bio-Rad Laboratories, Inc.) para el diagnóstico de aspergilosis invasiva en pacientes adultos. Los resultados del ensayo son reportados en términos del índice de galactomanano (GMI) o índice de densidad óptica (ODI), que representa la proporción de densidad óptica de la muestra del paciente en comparación con la densidad óptica para un suero umbral proporcionado en el kit de ensayo kit. Un GMI sérico de 0.5 es el límite de positividad actualmente aprobado por la FDA. El uso de un valor de corte más alto aumenta la probabilidad de falsos negativos resultados, mientras que un corte más bajo aumenta la sensibilidad y el riesgo de resultados falsos positivos. La sensibilidad y la especificidad es generalmente alta, 79 y, como se mencionó, el ensayo está aprobado tanto en los Estados Unidos como en Europa. En 2016, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas América (IDSA) propone en sus guías de práctica clínica para aspergilosis invasiva el ensayo como "una prueba adyuvante útil para establecer diagnóstico cuando se utiliza en el estudio de pacientes con alto riesgo de infección, como lo son los pacientes oncohematológicos. Algunos datos sugieren las mediciones seriadas de galactomanano pueden ser útiles para controlar el progreso terapéutico y niveles alto de galactomanano se asocian a desenlaces desfavorables.

Las técnicas de diagnóstico basadas en detección de ácidos nucleicos (PCR) los métodos diagnóstico microbiológico más específicos en muchos clínicos laboratorios, sin embargo, no están disponibles en la mayoría de los centros. En términos generales, los métodos moleculares pueden detectar IFI con alta sensibilidad y pueden proporcionar resultados más rápidamente, lo que permite la posibilidad de un diagnóstico temprano y un inicio oportuno de la terapia antifúngica, cuando apropiado. Actualmente no hay un método de PCR aprobado por la FDA para el diagnóstico de enfermedades fúngicas invasivas.

El estándar de oro para el diagnóstico de infecciones fúngicas invasivas es el estudio histopatológico, sin embargo, frecuentemente este se encuentra poco disponible por las características clínicas de los pacientes con factores de riesgo, como neutropenia, trombocitopenia, anemia, los cuales limitan la realización de biopsias u otras técnicas invasivas.

JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades neoplásicas ocupan el segundo lugar en mortalidad a nivel mundial, esto secundario a diversas causas, dentro las cuales, las infecciones representan una de las principales.

Las enfermedades fúngicas invasivas son una complicación frecuente durante el tratamiento de las neoplasias hematológicas. En México, aunque se ha estudiado y descrito previamente la incidencia y características clínicas de la candidiasis invasiva, existe poca información disponible sobre la frecuencia, características clínicas, factores de riesgo y desenlaces en pacientes con infecciones fúngicas invasivas. Hasta este momento, no se cuentan con datos descriptivos sobre la incidencia y características clínicas de la Aspergilosis Invasiva y otras infecciones invasivas por hongos filamentosos en pacientes con neoplasia hematológica en el INCan; especialmente desde la disponibilidad de la determinación de Galactomanano en el año 2015.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas y el desenlace de la Aspergilosis Pulmonar Invasiva y otras infecciones por hongos filamentosos en pacientes con neoplasia hematológica en el Instituto Nacional de Cancerología?

OBJETIVOS

Generales

- Determinar la incidencia, características clínicas y desenlace de los casos de Aspergilosis invasiva y otras infecciones por hongos filamentosos, en pacientes con neoplasia hematológica diagnosticados en el periodo del 2015 al 2017 en el Instituto Nacional de Cancerología

Específicos

- Determinar dentro de la población de pacientes de riesgo (neutropenia grave febril persistente) el número de pacientes que utilizaron antifúngico dirigido contra *Aspergillus* (Voriconazol o anfotericina B)
- Determinar cuántos casos de aspergilosis invasiva, durante el periodo de estudio, fueron considerados como posibles, probables y probados.
- Describir qué estudios complementarios (GM, LBA, biopsias) se realizaron en estos casos.
- Reportar, en los casos que contaron con seguimiento radiológico, sí hubo o no respuesta al tratamiento antifúngico.

MÉTODOS

Diseño del estudio: Retrospectivo, observacional y descriptivo

Población de estudio: Pacientes con neoplasia hematológica y neutropenia grave febril persistente que utilizaron antifúngicos dirigidos contra infección fúngica invasiva (voriconazol, posaconazol, anfotericina B) y cumplieran criterios diagnósticos de enfermedad probada, probable o posible, en el periodo entre enero de 2015 a diciembre de 2017, en el Instituto Nacional de Cancerología

Lugar y obtención de información para el estudio: El Instituto Nacional de Cancerología es un hospital de tercer nivel para pacientes con diagnósticos oncológicos y hematológicos malignos. En este instituto se obtuvo información de los pacientes en las listas de determinaciones de galactomananos, las listas de pacientes sometidos a procedimientos invasivos diagnósticos (broncoscopias, biopsias pulmonares) y la relación de pacientes que recibieron tratamientos antifúngicos dirigidos contra hongos filamentosos (obtenida de Central de mezclas). Se obtuvo también la información del archivo clínico respecto al número de pacientes en riesgo para IFI (pacientes con diagnóstico hematológico que recibieron quimioterapia durante los años del estudio)

Criterios de Inclusión

- Pacientes con neoplasia hematológica atendidos en el INCan entre enero de 2015 y diciembre de 2017, que presentaban neutropenia grave febril persistente en los que se tenía sospecha de infección fúngica (por imagen de TAC, galactomanano sérico positivo).
- Pacientes que recibieron terapia con antifúngicos dirigidos contra AI (voriconazol y/o anfotericina B) durante un periodo igual o mayor de 7 días
- Pacientes con neoplasia hematológica en quienes se realizaron procedimientos diagnósticos invasivos a pulmón por sospecha de neumonía fúngica

Criterios de Exclusión

- Pacientes con uso de antifúngicos por menos de 1 semana, con suspensión de este por infectología.
- Pacientes sin estudio de TAC y/o galactomanano por sospecha de infección fúngica
- Pacientes que no contaban con la información necesaria completa

Tamaño de la muestra

A conveniencia, se incluyeron todos los casos de infección fúngica invasiva probada, probable y posible que recibieron tratamiento antifúngico por un periodo igual o mayor de 7 días y que contaban con determinación de galactomanano sérico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis descriptivo y se expresaron aquellas variables continuas como media \pm desviación estándar o mediana y percentiles, las variables nominales como n (%). En el análisis bivariado se analizaron las variables nominales con prueba exacta de Fisher y los resultados serán expresados como OR con un IC 95%, las variables continuas serán analizadas con prueba T de Student o U de Mann-Whitney de acuerdo con la distribución de la variable. Se utilizó el paquete estadístico SPSS Statistics versión 24.

Variables

Genero	Variable nominal a) Femenino b) masculino
Edad	Variable continua
Enfermedad Hematológica	Variable nominal a) Leucemia Linfoblástica Aguda b) Leucemia Mieloide Aguda c) Linfoma No Hodgkin d) Leucemia Mieloide Crónica e) Mieloma múltiple f) Linfoma de Hodgkin g) Leucemia Linfocítica Crónica h) Síndrome Mielodisplásico i) Gamapatía Monoclonal j) Leucemia de células peludas
Esquema de Quimioterapia	Variable nominal a) HyperCVAD b) 7+3 c) MEC d) BFM e) R-CHOP f) HiDAC g) ATRA h) FLAG-IDA i) Talidomida + Dexametasona j) BUCY k) Imatinib l) ESHAP m) ABVD n) 5+2
Tipo de Trasplante	Variable nominal a) Autólogo

	b) Alogénico
Estado de la Enfermedad Hematológica	Variable nominal a) Primera línea b) Recaída c) Reciente diagnostico (sin Qt) d) Vigilancia e) Paliativos f) Post-Trasplante (UTMO)
Comorbilidades	Nominal a) Ninguna b) Diabetes Mellitus tipo 2 c) Infección por Influenza d) Infección por CMV e) Tabaquismo
Ubicación del Paciente	Variable nominal a) ambulatorio b) hospitalizado
Síntomas	Variable nominal a) fiebre b) tos c) disnea d) nausea/vomito e) nódulos cutáneos f) ninguno
Estancia de Unidad de Cuidados Intensivos	Variable nominal a) si b) no
Alteraciones Tomográficas	Variable nominal a) consolidación b) cavitaciones c) nódulos pulmonares d) vidrio deslustrado e) Pansinusitis f) Signo de Halo
Presencia de neutropenia	Variable nominal a) Si b) No
Duración de Neutropenia	Variable cuantitativa
Cuenta total de leucocitos	Variable cuantitativa
Cuenta total de neutrófilos	Variable cuantitativa
Niveles séricos de Hemoglobina	Variable cuantitativa

Niveles de Creatinina Sérica	Variable cuantitativa
Interpretación de resultado de Galactomanano sérico	Variable Nominal a) Positivo b) Negativo
Determinación de niveles de Galactomanano sérico / lavado broncoalveolar	Variable cuantitativa
Realización de Broncoscopia	Variable nominal a) Si b) No
Determinación de Galactomanano en lavado broncoalveolar	Variable cuantitativa
Clasificación de Infección Fúngica Invasiva	Variable nominal a) Probada b) Probable c) Posible
Tratamiento Antifúngico recibido	Variable nominal a) Polienos b) Azoles c) Ambos
Días de tratamiento antifúngico recibido	Variable cuantitativa
Remisión de fiebre (respuesta clínica)	Variable nominal a) Si b) No
Disminución de Infiltrados pulmonares (respuesta radiológica)	Variable nominal a) Si b) No
Desenlace	Nominal a) egreso por mejoría b) defunción por infección fúngica c) defunción por otra causa d) alta voluntaria
Estado actual	Nominal a) curación b) vigilancia c) defunción d) recaída e) cuidados paliativos

RESULTADOS

Se revisaron 623 expedientes electrónicos del sistema INCANet de pacientes con diagnóstico hematológico, en quienes había registro de determinación de galactomanano sérico y/o de lavado bronco alveolar; pacientes a quienes se les realizaron estudios diagnósticos invasivos a pulmón (broncoscopia, biopsia abierta, biopsia guiada por ultrasonido o tomografía computada) por sospecha de infección fúngica; lista de cultivos positivos para hongos filamentosos procesados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) y en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), así como una relación de pacientes que recibieron tratamiento antifúngico sistémico (Anfotericina B, Voriconazol) por un periodo mínimo de 7 días por sospecha de infección fúngica. Se excluyeron 398 pacientes, los cuales no cumplían con los criterios de inclusión para el estudio (Fig. 1), de los cuales, 113 pacientes no contaban con la información completa necesaria en el expediente electrónico. El total de pacientes incluidos con diagnóstico de infección fúngica invasiva en las tres clasificaciones (probada, probable y posible) fue de 112, de los cuales se tomó en cuenta un solo evento de enfermedad por cada paciente para el análisis.

El número total de infecciones probadas fue de 10 (8.9%), probables 31 (27.6%) y posibles 71 (63.3%). La incidencia de infecciones fúngicas invasivas calculada total fue 4.69%, reportándose de 4.05%, 5.5% y 2.89% en los años 2015, 2016 y 2017 respectivamente.

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio correspondían al sexo femenino 60 (53.6%), con una edad media de 38.8 años (Tabla 1). La enfermedad hematológica más frecuente fue Leucemia Linfoblástica Aguda con 41 casos (36.6%). El 85% de los pacientes no tenía comorbilidades. El 6.3% tenían el antecedente de Diabetes Mellitus tipo 2. Se incluyeron 10 pacientes con antecedente de trasplante de células hematopoyéticas (4 alogénicos, 6 autólogos), esta comorbilidad sin relacionarse con mortalidad a 6 meses ($p = .287$). Las comorbilidades documentadas correspondían a otras infecciones, de las cuales la infección por Citomegalovirus y neumonía grave por Influenza fueron las más frecuentes, con 3 (2.7%) casos cada uno. Los tres pacientes que presentaban como comorbilidad infección por Citomegalovirus, tenían documentado Enfermedad de Injerto contra huésped.

El 81.3% de los pacientes habían recibido quimioterapia en los últimos 3 meses, la mayoría (56.3%) correspondían a un esquema de primera línea y 22.3% por recaída de la enfermedad, de los cuales el 76% correspondían a una primera recaída y el resto a segunda recaída. El esquema de quimioterapia que se utilizó con mayor frecuencia fue HyperCVAD (Ciclofosfamida, Sulfato de Vincristina, Doxorubicina, Adriamicina y Dexametasona) en 23 pacientes (20.5%), seguido del esquema 7+3 (Citarabina + Daunorrubicina) en 11 pacientes (9.8%) y MEC (Mitoxantrona, Etopósido y Citarabina) en 10 (8.3%).

El 98% de los pacientes se encontraban hospitalizados y los síntomas más frecuentemente presentados fueron fiebre en 109 (97.3%) pacientes, tos en 41 (36.6%) y disnea 20 (17.9%). En los pacientes que presentaron disnea, se asoció con mayor riesgo para ingresar a la unidad de terapia intensiva con un OR 5.571 (1.96-15.84) $p = .002$, así como un riesgo mayor de mortalidad con OR 5.27 (1.153-24.146) $p = .019$ (Tabla 4). El resto de los síntomas no tuvieron ninguna asociación

estadísticamente significativa con mortalidad. El 21.4% de los pacientes requirió ingreso a la UTI por choque séptico e insuficiencia respiratoria, esto resultando como un factor de riesgo para mortalidad a 90 días con un OR de 6.926 (1.5 - 31.34) $p=.006$. El 82% de los pacientes tenían cuenta de neutrófilos menor a 500 cel/ml y se consideraron también 5 pacientes con neutropenia funcional (pacientes que cursaban con hiperleucocitosis con predominio de blastos en sangre periférica, debido a la actividad de la enfermedad hematológica). La media de días de duración de neutropenia fue de 18 días (3-90). Todos los pacientes tenían como mínimo una determinación de Galactomanano sérico, considerando el punto de corte >0.5 OD como resultado positivo, encontrándose un resultado positivo en 35 (30.7%) de los pacientes, 23 de estos pacientes tenían una segunda determinación de galactomanano sérico y únicamente 5 una tercera determinación.

Todos los pacientes tenían alguna alteración tomográfica demostrada, los hallazgos tomográficos más frecuentes fueron la presencia de nódulos pulmonares en 81 pacientes (72%), seguido de vidrio deslustrado en 47(42%) y consolidación en 38 (33%), esta última resulto como factor de riesgo para ingresar a UTI con un OR de 4.710 (1.815-12.22) $p = .001$.

Se realizaron 48 procedimientos diagnósticos invasivos (Tabla 2). El procedimiento más frecuente realizado fueron 36 broncoscopias diagnosticas, todas con toma de muestra de cultivo de lavado broncoalveolar y en únicamente 14 (38%) se realizó biopsia, todas de carina traqueal; los reportes histopatológicos de estas 14 biopsias se reportaron con inflamación inespecífica sin datos de sospecha de infección fúngica. La determinación de galactomanano en lavado broncoalveolar se realizó en 29 muestras, de las cuales, un resultado positivo no se asoció a un patrón radiológico específico ni a gravedad de la enfermedad. Otros procedimientos invasivos realizados fueron biopsias pulmonares guiadas por tomografía (5), biopsias pulmonares abiertas (4), biopsias de piel (2) y por endoscopia (1).

La sospecha de infección fúngica invasiva por *Aspergillus spp* fue la principal causa microbiológica documentada; de un total de 10 cultivos positivos, *Aspergillus fumigatus* fue la causa más frecuente, con 4 (8.3%) resultados positivos, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus nidulans* con un caso cada uno, otros hongos filamentosos aislados fueron *Penicillium* y *Fusarium*.

Todos los pacientes recibieron tratamiento antifúngico empírico en las primeras 48 horas posteriores a la sospecha clínica de infección fúngica invasiva, los tratamientos utilizados como antifúngico único fueron voriconazol en 66 pacientes (58.9%), anfotericina B deoxicolato en 13 (11.6%). Se indicó como terapia inicial Anfotericina B y posteriormente cambio a Voriconazol, en un tiempo promedio de 11 días, en 31(27.7%) pacientes. En dos pacientes se utilizó Posaconazol, uno como monoterapia y en otro en terapia combinada con polienos. La media de duración del tratamiento antifúngico fue de 9.8 semanas (1-20). Hubo defervescencia en 91 (81.3%) casos. Esta se asoció con disminución del riesgo para mortalidad a 90 días con OR .080 (.010-.623) $p= .002$. Se documento mejoría radiográfica por tomografía en 66 (59%) de los pacientes.

La realización de tomografía computada de control otorgó significancia estadística para sobrevivida a 90 días con OR 5.037(1.391-18.001) $p=.006$ (tabla 5), esto correlaciona con los pacientes en quienes se dio seguimiento sobre la evolución de la enfermedad, presentando desenlaces favorables.

El 71.4% de los pacientes (80 casos) egresaron por mejoría y 28 murieron en durante la hospitalización, en todos estos 28 casos, la infección fúngica fue la causa de muerte. El 47% de los pacientes sobrevivió a los 6 meses posteriores al egreso y 53% había fallecido.

La mortalidad a 12 meses fue del 65%, encontrando a las enfermedades hematológicas con mayor mortalidad a la Leucemia Linfoblástica Aguda y la Leucemia Mieloide Aguda, con 73% y 60% respectivamente. En el seguimiento de los pacientes 27 (24%) se encuentran hasta el momento en vigilancia, 4 (3.5%) en cuidados paliativos y un paciente alcanzó curación de la enfermedad.

DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo, se describen por primera vez las características de diversas infecciones fúngicas por hongos filamentosos en pacientes con neoplasia hematológica en México. La incidencia de estas infecciones fúngicas invasivas en pacientes hematológicos con factores de riesgo se reporta de un 10-20% en la literatura internacional, con una mortalidad mayor del 50-60%. En este estudio se reportó una incidencia de 4.69%, una tasa menor a la reportada en la literatura mundial, lo cual podría explicarse porque, de la población en riesgo, se excluyeron una cantidad importante de pacientes debido a que no contaban con la información completa disponible para su análisis, disminuyendo así el tamaño de la muestra. A diferencia de lo que se reporta en la literatura, en nuestro estudio la mayoría de los pacientes corresponde al sexo femenino y sin otras comorbilidades importantes. Al igual que la epidemiología global, las leucemias agudas son la principal causa de neoplasias malignas hematológicas y son las que se presentaron de manera más frecuente en el estudio, siendo estas, a su vez, las que presentan mayor mortalidad relacionada a infección fúngica, la cual fue mayor al 60% en esta serie, al igual que en pacientes con Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. En el grupo de pacientes con leucemia mieloide crónica, todos los pacientes tenían más de 50 años y falleció el 100%.

En nuestra población de estudio, más del 95% de los pacientes presentaba algún síntoma en el momento de la infección fúngica, siendo el más predominante, la fiebre. El síntoma que se asoció con gravedad y mayor mortalidad fue la presencia de disnea, que podría traducir un mayor compromiso y severidad de la enfermedad. Dos pacientes no presentaban síntomas, se estudiaron por sospecha de infección fúngica por factores de riesgo (neutropenia y antecedente de terapia mielosupresiva) y nódulos pulmonares.

La presencia de tomografía computada de control y/o seguimiento resultó como factor que disminuye mortalidad, esto podría suponer que, estos pacientes corresponden a aquellos en quienes se dió seguimiento por el servicio de Infectología respecto a la evolución clínica-radiológica, con mejoría en el pronóstico y desenlace de la enfermedad infecciosa.

La mayoría de los casos de infección fúngica no se corroboraron con pruebas diagnósticas, y el 63% de los casos fueron diagnósticos “posibles”.

El único paciente que se reporta como curado de enfermedad oncohematológica, inició vigilancia previa a la sospecha de la infección fúngica, así completando los 5 años sin recaída de enfermedad.

La determinación de galactomanano sérico se incrementó en los últimos años, sin embargo, los pacientes que cumplían con criterios clínicos-radiológicos para la sospecha de enfermedad fúngica invasiva correspondían a la minoría de estas determinaciones.

Una de las principales limitantes fue la falta de información completa en el expediente electrónico, respecto a las fechas precisas del inicio de síntomas, así como momento exacto de inicio y duración del tratamiento antifúngico.

La realización y rendimiento de las diferentes pruebas diagnósticas es inferior a lo reportado en la literatura, ya que sólo fue posible realizar procedimientos invasivos al 42% de los pacientes, con un

rendimiento diagnóstico del 18%. No se presentó ninguna complicación grave en los procedimientos invasivos realizados. El estudio que mayor rendimiento diagnóstico tuvo fue la biopsia abierta de pulmón. La biopsia de carina traqueal, además de lavado broncoalveolar, fue el procedimiento más frecuente en 26/36 de las broncoscopias realizadas, reportó en todos los casos inflamación inespecífica sin datos sugerentes de micosis, por lo que consideramos no es útil para el diagnóstico de infecciones fúngicas invasivas en pacientes con neoplasia hematológica.

La mortalidad de más de la mitad de los pacientes del estudio es multifactorial, si bien la enfermedad oncológica e infección fúngica son factores importantes, es importante comentar que existió desabasto de Polienos durante la mayor parte del año 2017, así como el acceso (compra) de antifúngicos de la familia de los azoles por parte de los pacientes, sobre todo de manera ambulatoria, se vio limitado por cuestiones económicas, aunque es difícil estimar el número de pacientes, es una causa de pérdida de seguimiento y de probable mortalidad.

CONCLUSIÓN

Las infecciones fúngicas invasivas por hongos filamentosos en pacientes oncohematológicos no son infrecuentes en nuestra Institución y es claro que tienen una alta morbilidad y mortalidad. El abordaje diagnóstico de los pacientes neutropénicos febriles con factores de riesgo para infección fúngica debe ser oportuno, amplio y multidisciplinario para aumentar el rendimiento de las pruebas diagnósticas y ofrecer un tratamiento adecuado y oportuno, con el que pueda mejorarse el desenlace. Se evidencia en nuestro estudio, que en esta población, altamente susceptible, el número de complicaciones relativas a los procedimientos diagnósticos invasivos es prácticamente nulo, es decir, estos procedimientos son seguros. Este estudio es un primer paso para tratar de definir un protocolo diagnóstico local para este tipo de entidades que nos permita lograr una mayor cantidad de diagnósticos confirmados y ofrecer con esto el mejor tratamiento posible a esta población de pacientes.

ANEXOS

Fig.1. Flujo de pacientes incluidos y excluidos en el estudio

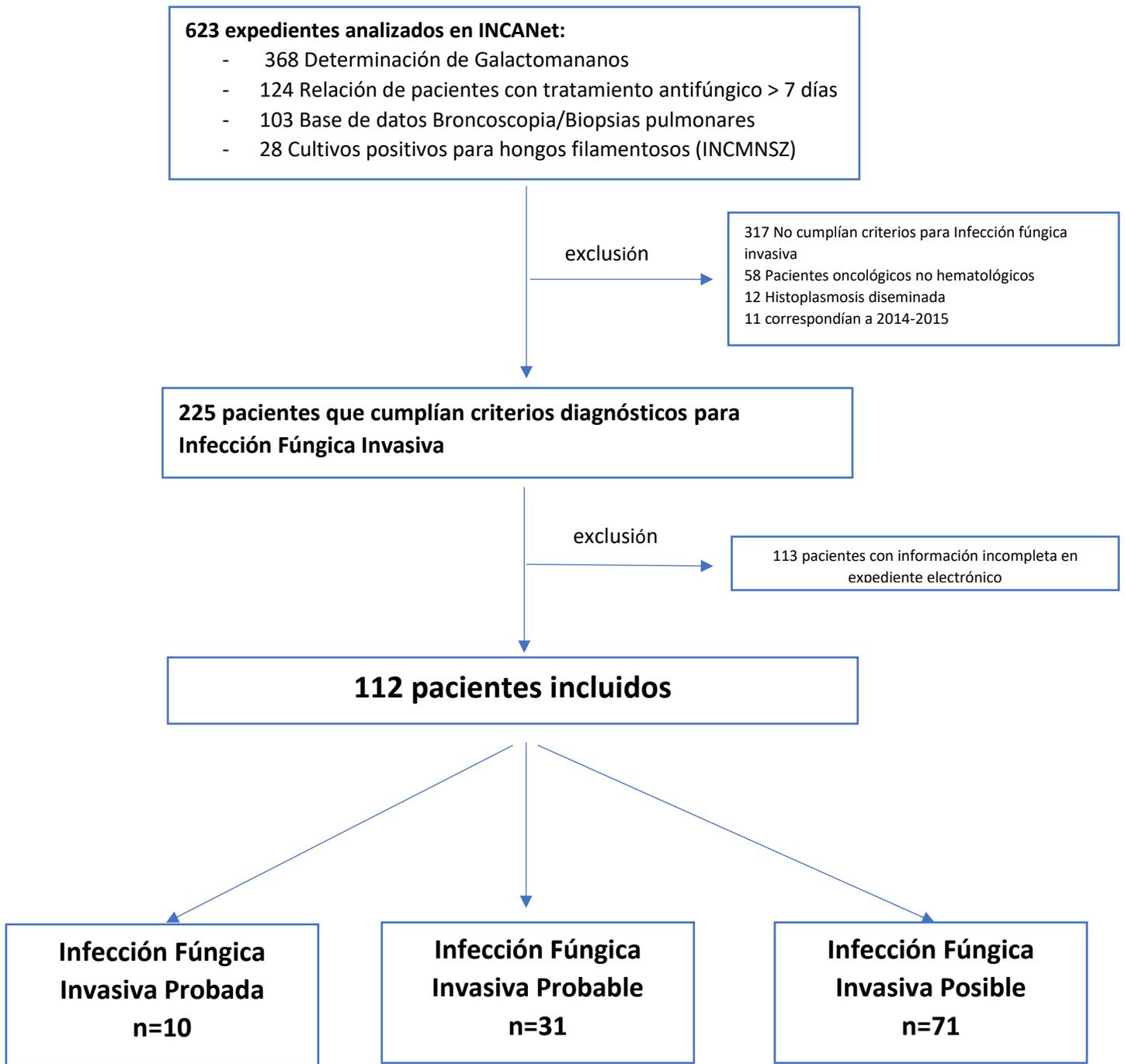


Tabla 1. Características demográficas de los pacientes

Características de los pacientes (n=112)

Sexo, n (%)	
Masculino	52 (46.4)
Femenino	60 (53.6)
Edad (años), promedio	38.8(15-81)
Enfermedad Hematológica, n (%)	
Leucemia Linfoblástica Aguda	41 (36.6)
Leucemia Mieloide Aguda	40 (35.7)
Linfoma No Hodgkin	16 (14.3)
Leucemia Mieloide Crónica	5 (4.5)
Mieloma múltiple	4 (3.3)
Linfoma de Hodgkin	2 (1.8)
Leucemia Linfocítica Crónica	1 (0.9)
Síndrome Mielodisplásico	1 (0.9)
Gamapatía Monoclonal	1 (0.9)
Leucemia de células peludas	1 (0.9)
Comorbilidades, n (%)	
Ninguna	96(85.7)
Diabetes Mellitus tipo 2	7 (6.3)
Infección por Influenza	3 (2.7)
Infección por CMV	3 (2.7)
Tabaquismo	2 (1.8)
Pacientes que recibieron Quimioterapia en los últimos 3 meses, n (%)	91 (81.3)
Estado de Enfermedad Hematológica, n (%)	
Primera línea	63 (56.3)
Recaída	25 (22.3)
Reciente diagnostico (sin Qt)	9 (8.0)
Vigilancia	6 (5.4)
Paliativos	7 (6.3)
Post-Trasplante (UTMO)	2 (1.8)
Esquema de Quimioterapia, n (%)	
HyperCVAD	23 (20.5)
7+3	11 (9.8)
MEC	10 (8.3)
BFM	9 (8.0)
R-CHOP	5 (4.5)
HiDAC	5 (4.5)
ATRA	3 (2.7)
FLAG-IDA	2 (1.8)
Talidomida + Dexametasona	2 (1.8)
Otros*	24 (21.4)
Lugar donde se realizó el diagnóstico	
Hospitalización	110 (98.2)

Consulta externa (ambulatorio)	2 (1.8)
Síntomas, n (%)	
Fiebre	109 (97.3)
Tos	41 (36.6)
Disnea	20 (17.9)
Asintomaticos	3 (2.7)
Alteraciones tomográficas, n (%)	
Nódulos pulmonares	81 (72)
Vidrio deslustrado	47 (42)
Consolidación	38 (33)
Signo de Halo	19 (17)
Cavitaciones	7 (6.3)
Estancia de Unidad de Cuidados Intensivos , n(%)	24 (21.4)
Neutropenia	
Si	82 (73.2)
No	25 (22.3)
Funcional	5 (4.5)
Días de Neutropenia, promedio	18 (90-3)
Niveles de Galactomanano sérico	
Menor de 0.5	77 (68.7)
Mayor de 0.5	35 (30.7)

Tabla 2. Desenlaces en pacientes con Infección fúngica Invasiva

<i>Resultados de estudios y desenlaces (n=112)</i>	
Procedimientos realizados, n (%)	48 (42.8)
Broncoscopia	36 (75)
Biopsia por TAC	5 (10.4)
Biopsia abierta	4 (8.3)
Biopsia de piel	2 (1.7)
Biopsia por endoscopia	1 (0.8)
Cultivos positivos, n (%)	9 (18)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	4 (8.3)
<i>Aspergillus flavus</i>	1 (2)
<i>Aspergillus nidulans</i>	1 (2)
<i>Penicillium spp</i>	2 (4.1)
<i>Fusarium spp</i>	1 (2)
Clasificación de Enfermedad Fúngica Invasiva, n (%)	
Probada	10 (8.9)
Probable	31 (27.6)
Posible	71 (63.39)
Tratamiento recibido, n (%)	
Voriconazol	66 (58.9)
AnfoB + Voriconazol	31 (27.7)
Anfotericina B (deoxicolato/liposomal)	13 (11.6)
Posaconazol	1 (0.9)
AnfoB + Posaconazol	1 (0.9)
Remisión de fiebre posterior a tratamiento, n (%)	
Si	91 (81.3)
No	21 (18.8)
Disminución de nódulos/infiltrados pulmonares posterior a tratamiento, n (%)	
Si	65 (58%)
No	21 (18.8)
Desconocido	26 (23.2)
Duración del tratamiento, semanas (promedio)	9.8 (1-20)
Motivo de Egreso, n (%)	
Mejoría	80 (71.4)
Defunción por infección	24 (21.4)
Defunción por otra causa	4 (2.7)
Alta voluntaria	5 (4.5)
Sobrevida a 6 meses, n (%)	
Si	53 (47.3)
No	59 (52.7)
Estado Actual, n (%)	
Defunción	73 (65.1)
Vigilancia	27 (24.10)
Recaída	7 (6.25)
Paliativos	4 (3.5)
Curación	1 (0.9)

Tabla 3 Clasificación de enfermedad fúngica invasiva y mortalidad

	OR (IC 95%)	p
Infección fúngica posible	.558 (.236-1.321)	.212
Infección fúngica probable	1.22 (.496-3.014)	.822
Infección fúngica probada	4.701 (.572-38.62)	.164

Tabla 4 Factores de riesgo para ingreso a Unidad de terapia intensiva (UTI) por infección fúngica invasiva

	OR (IC 95%)	p
Galactomanano sérico positivo	1.813 (.707-4.513)	.224
Disnea	5.571 (1.96-15.84)	.002
Consolidación en tomografía de tórax	4.710 (1.815-12.22)	.001
Infección fúngica invasiva probada	4.368 (1.148-16.618)	.036

Tabla 5 Factores de riesgo para mortalidad

	OR (IC 95%)	P
Disnea	5.273(1.153-24.146)	.019
Remisión de fiebre posterior a tratamiento	.080 (.010-.623)	.002
Galactomanano sérico positivo	2.41 (0.937-6.32)	.081
Ingreso a unidad de cuidados intensivos	6.926 (1.5-31.34)	.006
Tomografía de control	.209 (.058-.753)	.015
Infección fúngica probada	4.701 (.572-38.62)	.164

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Hammond SP, Marty FM, Bryar JM, DeAngelo DJ, Baden LR. Invasive fungal disease in patients treated for newly diagnosed acute leukemia. *American journal of hematology*. 2010; 85(9):695–9.
- 2 De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008; 46(12):1813–21
- 3 Ostrosky-Zeichner L. 2012. Invasive mycoses: diagnostic challenges. *Am. J. Med.* 125:S14 –S24
- 4 Peikert T, Rana S, et al. Safety, diagnostic yield, and therapeutic implications of flexible bronchoscopy in patients with febrile neutropenia and pulmonary infiltrates. *Mayo Clin Proc* 2005;80(11):1414–20
- 5 Cordonnier C, Escudier E, Verra F, Brochard L, Bernaudin JF, FleuryFeith J. Bronchoalveolar lavage during neutropenic episodes: diagnostic yield and cellular pattern. *Eur Respir J*. 1994;7:114-120.
- 6 Reichenberger F, Habicht J, Matt P, et al. Diagnostic yield of bronchoscopy in histologically proven invasive pulmonary aspergillosis. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24:1195-1199.
- 7 Hsu JL, Ruoss SJ, Bower ND, Lin M, Holodniy M, Stevens DA. Diagnosing invasive fungal disease in critically ill patients. *Crit Rev Microbiol*. 2011;37:277-312.
- 8 Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:327-360
- 9 Woods G, Miceli MH, Graziutti ML, Zhao W, Barlogie B, Anaissie E. Serum aspergillus galactomannan antigen values strongly correlate with outcome of invasive aspergillosis: a study of 56 patients with hematologic cancer. *Cáncer*. 2007;110:830-834
- 10 Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Coretti C, Cuna T, Iatta R, Giglio M, Dalfino L, Bruno F, Puntillo F. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection*. 2013 Jun;41(3):645-53.