



INFORME DEL CONGRESO

.....
Dra. Elisa Cabeza

9th Trends in Medical Mycology

11-14 October 2019

Nice, France



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

Informe del Congreso “9th Trends in Medical Mycology” (TIMM)

Dra. Elisa Cabeza

Asistente Cátedra de Enfermedades Infecciosas



9th Trends in Medical Mycology

11-14 October 2019

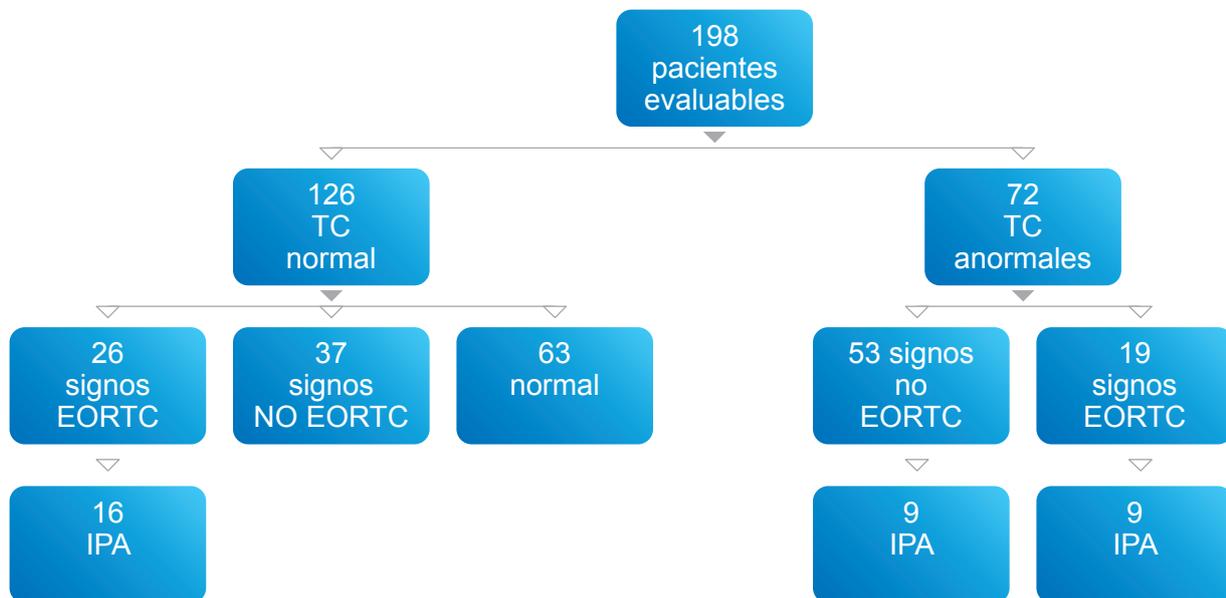
Nice, France

El 9no congreso TIMM fue llevado a cabo en la ciudad de Niza, Francia entre el 11 al 14 de octubre de 2019. Trends in Medical Mycology es la reunión bianual conjunta del Grupo de Enfermedades Infecciosas de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) y la Confederación Europea de Micología Médica (ECMM).

Los temas principales fueron Profilaxis durante enfermedades Onco-hematológicas, Highlights en *Pneumocystis jirovecii* un Ascomyceto transmitido por el aire, Calidad del agua y contaminación fúngica, Infecciones por *Candida* en la UCI, *Aspergillus spp* en la UCI, Criptococosis en pacientes VIH y programas de optimización de antifúngicos en la era de la resistencia.

En cuanto a los tópicos relacionados a las infecciones fúngicas durante las enfermedades hemato-oncologicas, en las leucemias agudas mieloides (LAM) de novo reportan un 88% de imágenes pulmonares anómalas como hallazgos en la TC (tomografía computarizada) de tórax inicial previo al inicio del tratamiento. En más de un tercio del total de pacientes con LAM, estas imágenes se reportan como compatibles como neumonías. Vallipuram L, et al. Leuk Lymphoma 2017; 58:834-41.

Es así que se plantea que la TC inicial previa al inicio del tratamiento quimioterapia podría predecir la evolución a IPA (Aspergilosis pulmonar invasiva). Ceesay MM y colaboradores en e 2018 publican su experiencia en la cual enrolaron 239 pacientes que habían sido admitidos al centro hospitalario para recibir un trasplante de precursores hemtopoyéticos o pacientes que presentaban neutropenia inducida por la quimioterapia, con una evolución de al menos 10 días. Se realizó TC de tórax previo al inicio de la quimioterapia mas dosificación de GMN y B-D-glucano dos veces a la semana. Las TC fueron informadas por dos médicos radiólogos en base a reconocer o no los criterios de EORTC/MSG para infección por *Aspergillus spp* en pacientes hemato-oncológicos. Ceesay MM, et al. Br J Haematol 2018; 182: 723-7.



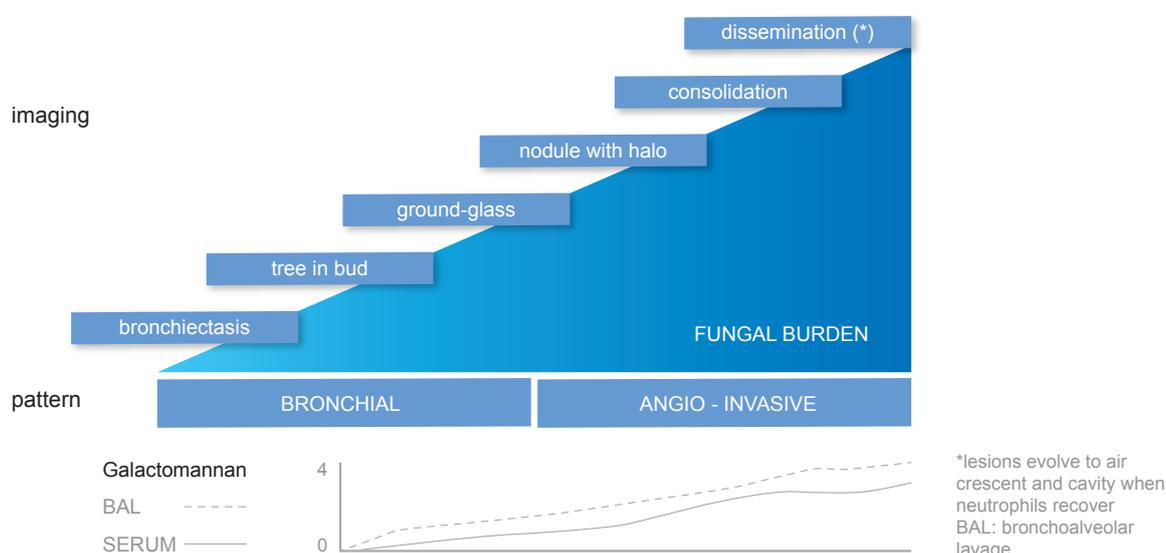
<p>EORTC/MSG signos: nódulos, masas, signo del halo, signo del aire creciente en nódulo o en masa, cavitación en nódulo o masa.</p>	<p>Signos NO EORTC/MSG: opacificación en vidrio deslustrado, consolidación, micronódulos, bronquiectasias, engrasamiento de paredes bronquiales, derrame pleural, engrasamiento pleural, atelectasias laminares, patron reticular, quistes y enfisema.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

En este mismo sentido Bitterman R y colaboradores publican en el presente año un ensayo prospectivo, intervencionista el cual consistió en realizar TC de tórax 30 días previos o a los 7 días de la admisión en LAM y en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos, además de realizar un LBA en los cuales la TC fue patológica. De 295 pacientes enrolados, 17 correspondieron a la inducción QT (quimioterapia) de LAM, 24 QT de salvaje en LAM, 82 alloTCHP y 82 autoTCHP. La media de tiempo de realización de la TC basta fue 4 días luego de la admisión. El 31% presentó TC anómalas (91/295), en 49 pacientes se realizó finalmente LBA. Entre las LAM, el 10% de ellas presentó IPA (11/107), 10 pacientes presentaron nódulos, 6 presentaron halo, 1 paciente presentó sólo opacidades en vidrio deslustrado y un paciente presentó imagen en árbol en brote. Bitterman R, et al. Clin Infect Dis 2019 Epub.

En relación al tamaño y al tipo de lesiones observadas a nivel del parenquima pulmonar, en base a un estudio retrospectivo que estudio 310 Tc de tórax de 40 pacientes con IPA, se concluye que el área de la lesión aumenta con los días, llegando a su mayor tamaño a los 9 días, momento en el cual también comienzan a aparecer lesiones cavadas con una media de 21 días (6-93 días). Actualmente en base a este estudio se discute si la evolución de las lesiones a la cavitación podrían ser traducción de mejoría imagenológica y clínica. Estos autores presentan en un total de 36 defunciones por IPA, 5 de ellas con IPA activa, 4 no presentaban cavitación, en cuanto a las 31 defunciones restantes presentaban el antecedente de IPA, 21 de ellas habían evolucionado a la cavitación las lesiones pulmonares. Brodoefel H, et al. AJR 2006; 187:404-13

Más allá del crecimiento o cavitación de las lesiones parece presentar valor pronóstico el momento en el cual estas lesiones aumentan de tamaño, en un estudio retrospectivo con 190 TC de tórax en 40 pacientes con IPA probable y probadas, se midieron 1136 lesiones pulmonares durante el tipo de desde el inicio del tratamiento antifúngico. Reportando que las lesiones que aumentan de tamaño entre los 7 y los 14 días de tratamiento, estos pacientes presentan un peor pronóstico, con mayor número de defunciones entre este grupo. Vehreschild JJ, et al. Eur Radiol 2017; 27: 3275

Figure 2. The clinical evolution of invasive pulmonary aspergillosis. *Lesions evolve to air crescent and cavity when neutrophils recover. BAL: bronchoalveolar lavage.



A pesar de que los criterios de EORTC-MSG han sido de gran utilidad en la aproximación diagnóstica en las infecciones por *Aspergillus spp* en pacientes hematooncológicos, actualmente surge la interrogante si podría existir una nueva categoría de probables y si los criterios radiológicos utilizados para el diagnóstico se deberían de revisar. Estas interrogantes surgen de dos trabajos, el primero realizado por Girmenia C y colaboradores en el año 2012 el cual evidenció mediante el estudio de 109 episodios de IPA probables/probadas analizadas retrospectivamente, de las cuales 33 pacientes no presentaron inicialmente imágenes radiológicas compatibles con los criterios de EORTC-MSG. En la evolución de estos 33, 17 presentaron imágenes compatibles con los criterios antes mencionados. Girmenia C. Et al . *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 990-6.

En el segundo trabajo publicado por Maccioni F y colaboradores en el año 2016 plantean el estudio de 73 pacientes con LAM e infiltrados pulmonares y GM (antígeno galactomanano) positivos y/o aislamiento de mohos. En 49 pacientes de estos presentaron criterios radiológicos compatibles con EORTC-MSG y 24 presentaron imágenes inespecíficas (13 consolidación, 4 opacidad en vidrio deslustrado, 6 micronódulos y 1 lesiones en árbol en brote), de estos 24, 11 finalmente en la evolución presentaron lesiones compatibles con los criterios. Maccioni F, et al . *Mycoses* 2016; 59: 357-64.

¿Hay nuevos factores de riesgo, específicamente en hematooncológicos? Con el advenimiento de las nuevas terapias, surgen nuevos modelos de inmunosupresión y con ello nuevos riesgos. Ibrutinib, inhibidor de la tirosin quinasa de Bruton (BTK), es un fármaco con indicación en la terapéutica de afecciones como: infoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica, linfoma de linfocitos pequeños, macroglobulinemia de Waldenstrom y linfoma de la zona marginal. Una reciente revisión de literatura demostró una asociación entre Ibrutinib y riesgo de IFI por *Aspergillus spp*. Ghez y colaboradores publican una serie de casos en el años 2018: 33 casos de pacientes hematooncológicos cursaron IFI, de ellos 27 correspondieron a Aspergilosis invasiva y de estos 11 pacientes presentaron compromiso cerebral. *Blood* 2018, 131: 1955-9.

Recientemente se publicó una revisión de la literatura de 77 casos de aspergilosis invasiva durante la terapia con ibrutinib. De estos 28 presentaron aspergilosis con compromiso cerebral, con una media de tiempo de 2,3 meses desde el inicio del Ibrutinib y el inicio de la sintomatología. La sobrevida fue del 40% para el total de los pacientes. *Acta Haematol* 2019; 141:209-213.

En la mesa de Profilaxis antifúngica durante enfermedades hematooncológicas, se presentó un trabajo titulado "Investigación del impacto de la profilaxis con posaconazol en el screening de IFI mediante antígeno galactomanano (GM)" presentado por Anne Pauline Bellanger (Francia).

La profilaxis primaria antifúngica en base a posaconazol es en pacientes trasplantados de células hematopoyéticas que reciben altas dosis de esteroides por enfermedad de injerto contra huésped es la primera línea. Desde 2012 se plantea la búsqueda anticipada de IFI mediante biomarcadores en pacientes de alto riesgo. La búsqueda sistemática del galactomanano, bajo profilaxis antifúngica es cuestionada. Es así que investigadores han medido los impactos de la profilaxis con posaconazol en los diferentes biomarcadores (GM, qPCR para *Aspergillus* y Mucorales). Se comparó un grupo que recibió posaconazol como profilaxis y se realizó la búsqueda de IFI y un grupo control que fueron pacientes en tratamiento de inducción de LAM y en los que se realizó búsqueda de IFI y no recibieron profilaxis con posaconazol. La dosificación de los biomarcadores fueron recolectados a los 8 días de tratamiento con posaconazol (grupo de posaconazol) y a los 8 días de ingreso en el grupo control. El grupo de posaconazol

presentó 70 episodios vs 39 episodios del grupo control. En cuanto a la dosificación del GM no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo que recibió posaconazol. En cuanto a los resultados de la qPCR para *Aspergillus spp* se encontró una diferencia significativa ($p=0,015$) entre el grupo control con respecto al grupo de posaconazol, presentando el primero de ellos mayor determinaciones positivas. Para la qPCR para los Mucorales bien para el grupo control se obtuvieron un mayor número de determinaciones positivas, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Como conclusiones de este trabajo se obtiene que el posaconazol a dosis de profilaxis no tiene impacto en el resultado del GM, sin embargo en los ensayos de qPCR para *Aspergillus spp* es menor el rendimiento de esta técnica en pacientes que se encuentran en profilaxis con posaconazol.

En lo que refiere a la calidad del agua y su posible contaminación fúngica, una de las exposiciones realizada por Raquel Rabino (FECMM, Portugal) se tituló: Ambiente hospitalario: suministro de agua y contaminación de partículas fúngicas aerosolizadas. Cuán lejos debemos llegar en tiempo de resistencia antimicrobiana? En el ambiente hospitalario los puntos críticos donde las conidias de hongos filamentosos o las blastosporas de levaduras incluso las colonias pueden hallarse son las tuberías de agua, los sistemas de ventilación, plantas de macetas interiores además de superficies contaminadas, y con una elevada carga fúngica aerosolizada durante actividades de limpieza y construcción. Existen múltiples reportes de IFI vinculadas a sistemas de nebulizadores en el ambiente hospitalario como en piscinas de terapia. En lo del agua del grifo, los hongos filamentosos forman biofilm, generan líneas de corrosión en las cañerías de distribución y los tanques de agua y desde allí son liberadas sus conidias las cuales son inhaladas por los pacientes hospitalizados en el agua de bebida, en el hielo realizado con agua del grifo, durante la ducha, en el equipamiento médico como los equipos de hemodiálisis y con el lavado de manos propio y del personal de salud. Los hongos filamentosos más frecuentemente hallados en los ambientes hospitalarios relacionados al agua son *Aspergillus spp*, *Fusarium spp*, *Scedosporium spp* y Mucorales. Hongos filamentosos han sido recolectados del 94% de las muestras de agua extraídas del hospital. *Aspergillus fumigatus* fue recolectado en el 49% de las muestras extraídas de grifos de agua y en el 5,6% de las muestras extraídas de duchas. El 39% de las muestras extraídas de las tuberías desarrollaron *Aspergillus fumigatus*. *Exophiala spp*, *Fusarium spp*. *Acremonium spp* sus esporas producen agregados viscosos dentro de las cañerías y sistemas de ventilación, sin embargo sus esporas son pesadas y difíciles de transportar por aire, presentan una aerosolización limitada, por lo cual la dispersión es más efectiva su dispersión asociada al agua. Es de destacar que los aislamientos de *Fusarium spp* presentan una gran resistencia a altas concentraciones de hipoclorito y al agua con altas temperaturas. Existe un reporte de un brote de Fusariosis invasiva en un hospital oncológico pediátrico, publicado por Litvinov et al en el año 2015. En el cual se presentaron 15 casos de fusariosis invasiva en los cuales se recolectaron muestras de la ducha, del grifo y del aire de las habitaciones donde se encontraban ingresados los pacientes. En 6 de los 15 casos hubo aislamiento de *Fusarium spp* al menos en una muestra de las recolectadas. Se realizó tipificación molecular y estudio filogenético de los aislamientos, encontrando el mismo genotipo en los aislamientos del ambiente y de los aislamientos de las muestras biológicas de los pacientes.

Particularmente en lo que refiere a *Candida auris*, esta levadura con un comportamiento altamente patógeno, extremadamente resistente a los antifúngicos y con una rápida diseminación hospitalaria, ya existen reportes en el último año de su hallazgo en ambientes hospitalarios

relacionados al agua, reportándose en grifos y en piscinas de tratamiento. Estos hallazgos se deben tener en cuenta por la comunidad médica y científica en el estudio de posibles brotes intrahospitarios en tiempos de emergencia de este patógeno.

En cuanto a la adquisición de *P. jirovecii*, la transmisión aérea de la pneumocistosis de un huésped a otro se ha demostrado en modelos de roedores y varias observaciones sugieren que la transmisión interindividual ocurre en Humanos. Además, se acepta las especies de *Pneumocystis spp* que infectan a cada especie de mamífero son específicos del huésped. Por lo tanto, la hipótesis de un reservorio animal para *Pneumocystis jirovecii*, especie específica para Humanos, puede excluirse. Estos datos señalan que: I) el huésped específico puede servir como su propio reservorio, II) La infección por *Pneumocystis jirovecii* en humanos es una antroponosis con repertorio humano.

Con respecto a la propagación de *P.jirovecii* a través del aire en pacientes colonizados por *P.jirovecii*, existen extensos reportes de detección de ADN de *P. Jirovecii* en muestras de aire recolectadas a 1 metro y a 5 metros del paciente, tanto en pacientes colonizados como en pacientes que cursan un a Pnuemocistosis. Es así que se realizó un estudio en el que se obtuvieron muestras de aire (1,5 m³) recolectados en medio líquido al metro, a los 3 metros, a los 5 metros y a los 8 metros de la cabecera de la cama de los pacientes. De los resultados se destacan que a 1 metro de distancia el 79,8% de las muestras fue hallado ADN de *Pneumocystis jirovecii*, este nivel de positividad de la PCR disminuye a medida que aumenta la distancia de donde se toma la muestra con respecto al paciente. Reportándose igualmente un porcentaje no despreciable de 33,3% en 12 muestras tomadas a los 8 metros del paciente. La evidencia es clara con respecto a que estos pacientes deben presentar aislamiento respiratorio, sin embargo aún quedan dudas en la comunidad médica de cuanto tiempo se deben mantener las precauciones. Pougnet y colaboradores en el año 2018 estudian la exhalation de *P. Jirovecii* durante el curso del tratamiento de pneumocistosis. Se midieron las copias de ADN de *P.jirovecii* al día 3, 4 y 5 de iniciado el tratamiento, se observó una rápida disminución del número de copias de ADN entre el primer y tercer día de tratamiento en las muestras de aires recolectadas. El mínimo detectado fue de 100 copias/metro cúbico de aire a los 5 días de tratamiento.

Pougnet et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2018; 39:627-630.

El grupo francés para el estudio de las micosis presentó un trabajo en el cual el objetivo fue determinar si la infección por *P. Jirovecii* agrava el pronóstico de la aspergilosis pulmonar invasiva, realizado con datos de RESSIF (Programa nacional de vigilancia fúngica prospectiva de Francia) entre 2012 y 2016. Los casos reportados fueron diversos modelos de inmunosupresión (hematooncologicos, TOS, SIDA, Cáncer sólido, terapia con biológicos, esteroides a largo plazo, enfermedades pulmonares crónicas), se estudiaron un total de 730 casos, de los cuales 701 fueron catalogados como IPA y 29 como co infección IPA mas PCP. De los 29 casos de coinfección, para PCP 17 fueron clasificados como probados (Tinción de Gomori y/o IFD para PCP) y 12 como probables (PCR positiva para PCP en LBA). En el análisis multivariable, se destaca una mayor mortalidad en los pacientes coinfectados con una diferencia estadísticamente significativa. La mortalidad en el grupo que presentó IPA fue del 25% a los 23 días, en cambio para el grupo de co-infectados una vez diagnosticada la infección la mortalidad fue del 25% a los 6 días.

Con respecto a al manejo de la Candidemia en los pacientes en UCI el Dr A. Colombo realizó un exposición de los última evidencia publicada. El uso generalizado de profilaxis antimicótica innecesaria y la terapia empírica aumentan las tasas de infecciones debido a especies no albicans y resistencia.

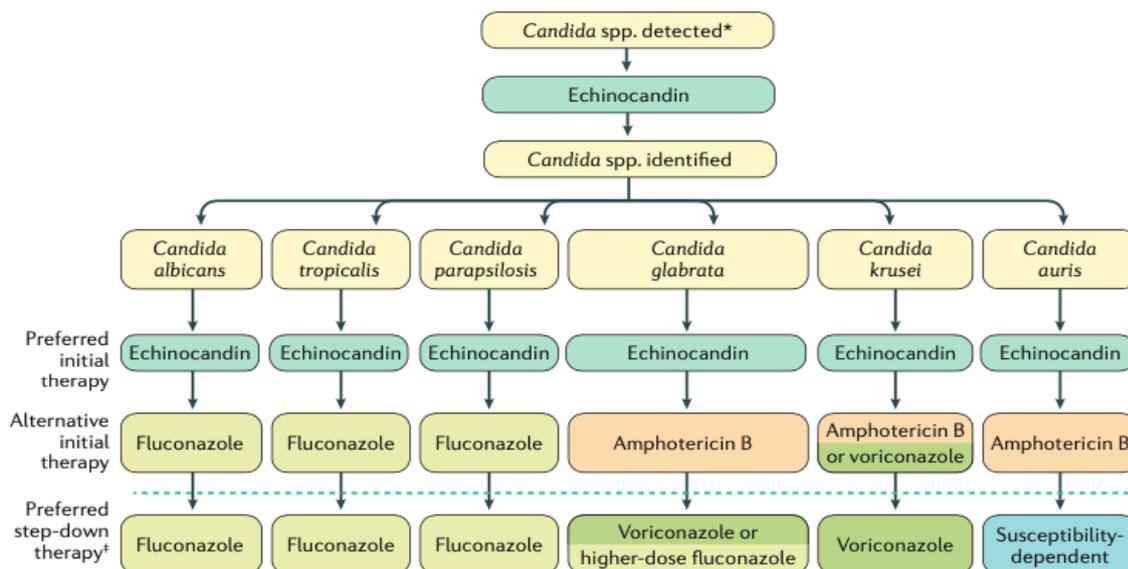


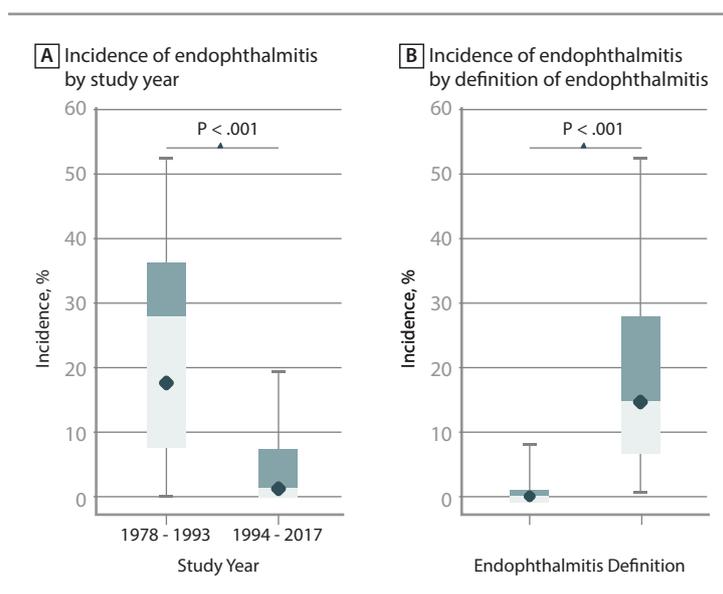
Figure 5 | Algorithm for the management of invasive candidiasis. For candidaemia, the total duration of therapy is 14 days from the first negative blood culture. *As yet unknown species. †Step-down therapy to fluconazole is usually based on documented susceptible minimum inhibitory concentrations to fluconazole (<2 µg/ml for *C. albicans*, *C. parapsilosis* and *C. tropicalis* and <32 µg/ml for *C. glabrata*) and clinical stabilization of the patient. Higher-dose fluconazole consists of 12 mg/kg per day. The information in the presented figure is based in part on Infectious Diseases Society of America (IDSA) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines^{106,107}.

Pappas P Nature Review 4 (18026): 1-20, 2018.

Una de las preguntas realizadas por el Dr Colombo fue: el Screening universal de endocarditis y endo-oftalmitis en pacientes con candidemia es costo efectivo ?

Recientemente ha sido publicado por Brezzano MP et al, 2019 una revision sistemática de 38 estudios sobre la incidencia de endo-oftalmitis en pacientes con candidemia y la necesidad de su cribado sistemático durante el curso de la misma.

Figure 1. Incidence of Endophthalmitis in All Studies After Routine Ophthalmologic Screening for Candidemia.



Brezzano MP et al JAMA Ophthalmol. April, 2019

Estos hallazgos sugieren que el cribado indiscriminado basado en la candidemia sola no parece estar respaldado por la literatura y debe ser reevaluado para su inclusión como una recomendación de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas.

En lo que refiere a la endocarditis múltiples reportes refieren una incidencia entre el 1,1% al 4,2 % de endocarditis en pacientes con Candidemia. (Colombo et al. 2006, Cisterna et al, 2010, Ortega et al 2011, Rodrigues-Hernandez et al 2011, Fernández-Cruz et al 2015, Bassetti et al 2019) Dada la baja incidencia se deberá de evaluar caso a caso su necesidad.

De las conferencias dictadas en la mesa de *Aspergillus spp* en la UCI, Joost Wauters (Bélgica) expuso sobre Influenza y Aspergilosis, trabajo retrospectivo realizado entre el 2009 y el 2016 en 7 UCI de Bélgica. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de Influenza y posteriormente se analizaron cuantos de ellos presentaron diagnóstico probado o probable de aspergilosis en la evolución. Es así que se incluyeron 432 pacientes con influenza confirmada de los cuales el 19% presentó IPA, con una mediana de 3 días (0-7) luego de la admisión en UCI. El mismo grupo de estudio realizó posteriormente un estudio del tipo caso control en el cual incluyeron 315 pacientes en el grupo caso (Influenza +) y 315 pacientes en el grupo control (Influenza -), la incidencia de IPA fue de 14% en el grupo caso y de 5% en el grupo control, esta diferencia fue estadísticamente significativa. La incidencia de IPA fuera de la circulación de Influenza en estos servicios de UCI es de 0,2-7%. En el análisis multivariada, presentar infección por Influenza fue una variable de riesgo independiente para la evolución a IPA (p menor 0,001). Dentro de los casos de Influenza reportados, Influenza A correspondió al 82% de los casos vs 18% Influenza B.



Cátedra de Enfermedades Infecciosas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

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

Montevideo, 11600. Uruguay.

Mail: clinfec@fmed.edu.uy

Tel/Fax: (+598 2) 4876981

Twitter: @Infectologia_uy

Sitio web: www.infectologia.edu.uy