



## Acta de la sesión de la ANMM del 1 de junio de 2016

Presentación del trabajo de ingreso

### **Mucormicosis Rino-Orbitaria, estudio de cohorte de su tratamiento de acuerdo a la extensión de la enfermedad y reversión de su fisiopatología.** Dr. Héctor Manuel Prado Calleros

El Dr. Prado comentó que la mucormicosis es una infección oportunista, con una alta mortalidad que va del 80% al 90%. En general las mucormicosis producen necrosis de mucosas y otros tejidos.

La fisiopatología de esta micosis depende del agente etiológico, siendo *Rhizopus* el que produce una enfermedad más grave. Este hongo tiene más genes y duplicó su genoma durante la evolución. Entre sus características están la producción de proteasas, ergosterol en su membrana, y la resistencia a distintos medicamentos antimicóticos, así como la producción de biofilm. Algunas de los padecimientos que predisponen a los pacientes a contraer mucormicosis, son la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la neutropenia, y las neoplasias hematológicas.

La infección por estos hongos se debe a la inhalación de esporas, por lo que se producen daños en senos paranasales, la fosa intra paladar, y la órbita ocular que puede causar una fisura orbitaria inferior. Cuando la infección causa la obstrucción de la arteria retiniana, la necrosa y causas ceguera irreversible. Esta infección se puede ir al cerebro, lo que constituye un mal pronóstico.

Se recomienda un tratamiento quirúrgico agresivo para quitar el tejido necrosado e infectado, lo que puede llevar a una reversión de la infección y salvarles la vida a los pacientes. Sin embargo en los antecedentes del trabajo de ingreso, no se encontró estudios clínicos controlados sobre esta enfermedad.

El trabajo de ingreso del Dr. Prado se trató de la realización de un protocolo terapéutico realizado en dos grupos de pacientes. El grupo A estuvo constituido por pacientes tratados de 2008 a 2012 (8 casos) y el grupo B (7 pacientes) por enfermos que se trataron de 2012 a 2014. En el grupo A el 28% de los pacientes tenían enfermedades hematológicas, mientras en el B, sólo el 12% tenían este tipo de afecciones.

En ambos grupos se resecaron los tejidos dañados irreversiblemente, usando abordajes endoscópicos de ser posible, y se aplicó a los pacientes Anfotericina B (AmB). Se encontró una tendencia a la curación en los casos del grupo A en los que se hizo maxilectomía radical, por lo que en el segundo grupo las intervenciones quirúrgicas fueron más agresivas. Se encontró que los pacientes que tenían enfermedades hematológicas fallecieron debido a su padecimiento primario.



Se aplicó entre 5 y 10 mg/kg de peso de AmB, lo que resulta en una menor toxicidad. Los pacientes sin tratamiento farmacológico, todos murieron.

Como conclusión el Dr. Pardo comentó que para lograr un incremento de vida de los pacientes con mucormicosis, es importante seleccionar bien a los pacientes para su manejo óptimo.

**Comentarista:** Dr. Juan Felipe Sánchez Marle

El Dr. Sánchez Marle comentó que la mucormicosis es una infección poco frecuente, se ve en los pacientes con un pobre nivel cultural y que debido a ello, dejan que su padecimiento crezca. Estos pacientes generalmente llegan a consulta de medicina interna como un diabético mal controlado, con afecciones oftalmológicas, y no se diagnostica bien.

El dato más sugestivo para diagnosticar la mucormicosis es que el paciente tenga los cornetes necrosados; y para el tratamiento lo ideal es detectarlos cuando los cornetes están todavía pálidos. En el caso de que se sospeche que hay una mucormicosis, se puede hacer un frotis para ver las hifas, lo que es un diagnóstico confirmatorio.

El Dr. Sánchez Marle explicó que se produce una necrosis porque se tapan las arterias, lo que dificulta el tratamiento, ya que no llegan los antimicóticos a tejidos necrosados. Así pues, para tratar a estos pacientes se requiere un tratamiento mixto, por una parte realizar una cirugía para debridación de los tejidos afectados, así como la administración de antimicóticos.

En estas micosis es básico el diagnóstico temprano, y se recomienda hacer una resonancia magnética para ver la extensión de la infección. Además de atacar al hongo es importante detectar la causa de la inmunosupresión. Comentó además que este tipo de micosis no se ve en pacientes con HIV.

Resaltó la importancia del trabajo de ingreso del Dr. Prado, ya que los pacientes con mucormicosis no son agradables, y muestra el valor de un diagnóstico temprano, además de que se realiza un tratamiento basado en un protocolo. Comentó que existe una nueva posibilidad terapéutica consistente en destapar las arterias.

Como conclusiones el Dr. Sánchez Marle comentó que el tema que presenta el Dr. Prado es poco abordado y poco atractivo, y que es importante que se comparan esquemas terapéuticos en un mismo hospital, presentando resultados positivos, ya que se logró la mejoría de algunos pacientes.

**Simposio Retos en el manejo de infecciones fúngicas invasivas.**

**Coordinador:** Dr. Luis Alfredo Ponce de León Garduño.



**Panorama global de las infecciones fúngicas invasivas.** Dr. Luis Alfredo Ponce de León Garduño.

Para iniciar el simposio el Dr. Ponce de León, comentó que era una oportunidad que agradecía, el poder hablar de micosis sistémicas y se refirió a la presentación del trabajo de ingreso diciendo que parecía un sueño tratar una mucormicosis.

A continuación expuso algunos datos que dejan ver por qué es un tema fundamental el de las micosis sistémicas. Entre estos destacan los siguientes:

- Tomando en cuenta los reportes de todas las unidades de terapia intensiva, el 20% de las infecciones que se presentan son fúngicas, y este tipo de infecciones impacta de manera muy importante la mortalidad.
- Se ha detectado un incremento importante de las micosis en las últimas décadas. Esto puede deberse a que existe un sistema de detección deficiente en las etapas tempranas. Las micosis más frecuentes son las Candidiasis, seguidas de las infecciones por *Aspergillus*.
- Las infecciones intrahospitalarias por hongos son un problema de salud importante; en EUA, se registran 1.6-5.3 casos por cada 1000 ingresos. Esta situación es más problemática en América Latina. Como ejemplo comentó que en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), esta frecuencia es 3 veces mayor que en EUA.
- Las micosis son muy frecuentes en el caso de los trasplantes, especialmente los de médula ósea.
- En México no se conoce la incidencia de muchas micosis; sin embargo resaltó que la de la coccidiosis está entre el 5 y el 30% en ciertas regiones del país. También es muy frecuente la histoplasmosis entre el sector que realiza el turismo ecológico que suele internarse en cavernas., especialmente en la región del sureste de México y América Central
- La incidencia de candidiasis ha aumentado y en ciertas regiones la positividad dérmica llega hasta el 50% de la población.

**La candidemia y el riesgo en pacientes oncológicos.** Dra. Patricia Cornejo Juárez, pertenece al SNI, y es jefa del depto. de infectología del INCan.

La Dra. Cornejo relató que las candidemias son la cuarta causa de infección, en EUA, y que el costo de pacientes hospitalizados con esta micosis es de \$40,000 dólares. En pacientes con cáncer, la frecuencia es mucho mayor, y llega a ser del 75%.



En el caso de EUA, el 50% de las candidiasis son causadas por *Candida albicans*, y el otro 50% se divide entre *C. glabrata* y otras especies. Sin embargo en México hasta el 86% de las candidiasis pueden ser causadas por *Candida no albicans*.

Presentó los datos de las micosis que se presentaron de 1990-1999 comparadas con el periodo de 2000-2008, y se puede ver que bajó la frecuencia candidiasis, especialmente la infección causada por *C. albicans*.

Por otra parte, la Dra. Cornejo expuso un estudio que se realizó en Italia, en el que se analizaron casi 1,200 casos de neoplasias hematológicas, y se encontraron 346 micosis de las que 192 fueron causadas por levaduras. Estas infecciones tuvieron una mortalidad del 33%. En el caso de los trasplante de células hematopoyéticas, de 234 pacientes trasplantados 46% murieron, y dentro de esta población, en los que se presentaron candidiasis invasivas, la mortalidad fue de 50%.

Asimismo comentó que los factores de riesgo para la candidiasis son diferentes en los pacientes oncológicos, ya que se presenta una pérdida de las barreras anatómicas, ya que para administrar la quimioterapia, se implantan catéteres de larga estancia. Además estos pacientes tienen una inmunosupresión, neutropenia grave, estancia hospitalaria prolongada, y se les aplican tratamientos por antibióticos por periodos prolongados.

En cuanto a las manifestaciones clínicas de las micosis, la Dra. Cornejo resaltó la presencia de fiebre, el deterioro clínico, las lesiones cutáneas diseminadas, y el dolor abdominal.

Sobre los factores de riesgo para mortalidad, expuso que son la especie de *Candida* que causa la infección, siendo *C. glabrata* la de peor pronóstico, con una tasa de más del 50% en la primera semana.

El tratamiento recomendado es la caspofungina, la AmB liposomal, ya que la forma no liposomal de AmB es muy tóxica; se recomienda 14 días de tratamiento.. Comentó además que es necesario determinar si las cepas son susceptibles, y que no es siempre adecuado el retiro de catéter, pues a veces no está infectado. Para un buen resultado es muy importante administrar el Antifúngico de manera oportuna, en las 15 horas posteriores a la obtención de un cultivo positivo).

La Dra. Cornejo, presentó un estudio realizado de manera conjunta por el INCMNSZ, y el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), en el que se analizaron las cepas de *Candida* aisladas de 74 episodios, 41% de ellos con cáncer, y se encontró que el cáncer no parece ser un factor de riesgo para tener una determinada especie. Se encontraron cepas de *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* que resultaron ser susceptibles a los antifúngicos.



En el 2015 se detectó un aumento de *Candida no albicans*, y se incrementaron los casos relacionados con sepsis, cirrosis, y neutropenia grave, y se detectó una mayor tasa de mortalidad.

Como conclusión la Dra. Cornejo dijo que los pacientes con cáncer tienen más riesgo de tener candidiasis, y que las infecciones causadas por especies no *albicans*, pueden tener una mortalidad del 60%. Asimismo resaltó que la neutropenia aumenta riesgo de muerte.

### **Aspergilosis pulmonar diagnóstico y manejo actual.** Dr. Raúl Carrillo Esper

El Dr. Carrillo Esper, agradeció la oportunidad de participar con el tema de aspergilosis, ya que *Aspergillus* es su hongo favorito. Comentó que este hongo es muy agresivo sobre todo en pacientes inmunocomprometidos, y dijo que las conidias son las células infectantes. Además relató que hay más de 200 especies de *Aspergillus* que tienen morfologías características.

*A. fumigatus* es el que especie que más infecciones provoca; otras especies patógenas son *A. niger*, *A. flavus*, *A. nidulans* y *A. terreus*. Así pues, el Dr. Carrillo Esper presentó un estudio en el que se analizaron 563 pacientes graves con cultivos de *Aspergillus*, en los que se determinó que *A. fumigatus* fue el agente causal en el 92% de los casos.

Comentó que estos hongos son infectantes por hipersensibilidad, y por intoxicación debido a la ingesta de algunos metabolitos que producen. La peor forma de las aspergilosis es la que se presenta por la invasión tisular, ya que al igual que *Mucor*, invade los vasos sanguíneos. Con estos antecedentes se puede entender por qué el concepto de colonización es pronóstico de gravedad.

Presentó un esquema de las diferentes vías de infección de *Aspergillus*, así como algunas enzimas que produce este hongo que condicionan su patogenicidad. Una vez en los tejidos *Aspergillus* inactiva macrófagos e invade los vasos sanguíneos. Adicionalmente cuando la conidia se diferencia a hifa dentro de los tejidos, este hongo produce más toxinas.

La infección pulmonar y luego su diseminación es la forma que más comúnmente ven los intensivistas. El desarrollo de este padecimiento está asociado tanto a padecimientos pulmonares, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), así como a otras patologías, como la cirrosis y los pacientes trasplantados.

Es una enfermedad de mal pronóstico, que puede cursar con neumonía, sepsis grave y choque séptico. En un estudio de 6,424, pacientes internados en una Unidad de Terapia Intensiva (UTI), se detectaron 412 aspergilosis y tuvieron una mortalidad del 46%. Por otra parte, en pacientes con neoplasias hematológicas, la mortalidad alcanza un 80%.



Como factores de riesgo el Dr. Carrillo Esper mencionó la edad avanzada, el trasplante renal o de médula ósea. La prevalencia va en aumento con mortalidad muy elevada. Adicionalmente dijo que es muy caro el manejo de los pacientes con aspergilosis, considerando la estancia en el hospital, así como el alto costo del tratamiento.

Otro problema que planteó el Dr. Carrillo Esper es la dificultad del diagnóstico de las micosis, de ello muchos no se diagnostican en vida, y por ellos el principal diagnóstico en las autopsias son las micosis.

El Dr. Carrillo Esper presentó que hay diferentes algoritmos para el diagnóstico de las aspergilosis. Presentó uno de estos algoritmos que se basó en el estudio de 172 casos, en el que se plantea que cuando se detectan algunos síntomas, se recomienda ver si tiene factores de riesgo para micosis y de ser así determinar si es positivo a la presencia de hifas mediante biopsia. Sin embargo comentó que no se hacen muchas biopsias de pulmón, y se maneja como un diagnóstico probable o putativo. Adicionalmente resaltó que en aquellos pacientes que por la realización de una biopsia, se confirman como positivos a la aspergilosis, presentaron una muy alta mortalidad.

En los pacientes internados en una UTI, los factores de riesgo se pueden clasificar como alto, intermedio y bajo. Actualmente, ya que las probabilidades del aislamiento de *Aspergillus* de los pulmones colonizados son bajas y los estudios serológicos son muy inespecíficos, se ha desarrollado un nuevo concepto de infección putativa por *Aspergillus*. Este nuevo método se basa en un lavado bronquiolo-alveolar, en el que se detecta la presencia de galactomano. Este método tiene importancia por la posibilidad de realizar un diagnóstico temprano que permita modificar el desarrollo de la enfermedad, tratando oportunamente a los pacientes.

Otro método diagnóstico que se ha usado es el radiográfico. Si en una tomografía se ve el signo del halo el hallazgo es sugestivo de la aspergilosis, aunque se tienen que descartar otras posibles causas.

Hay otros algoritmos para el tratamiento de las aspergilosis. Como primera línea se recomienda el Variconazole, ya que se ha visto que tiene mejor desenlace que la AmB. Asimismo el Dr. Carrillo Esper recalcó que a la par de tratar a los pacientes que tienen aspergilosis, es necesario rescatarlo del padecimiento que lo lleve a la UIT.

Se recomienda como medida de profilaxis en pacientes neutropénicos o que presenten el síndrome de injerto contra huésped que se les administre fluconazole.

Como conclusión el Dr. Carrillo Esper dijo que la aspergilosis es una enfermedad emergente, que no es específica de los pacientes oncológicos y que presenta una elevada morbimortalidad. Lo más efectivo hasta el momento es brindar un tratamiento oportuno a los pacientes.



## **Las micosis endémicas.** Dr. Alexando Bonifaz

No se presentó a la sesión

## **Histoplasma algo más que un reto diagnóstico.** Dr. Pedro Torres González

El Dr. Torres agradeció la oportunidad de participar en el simposio. Asimismo comentó que la histoplasmosis fue descrita en 1906 en el área del Canal de Panamá por Samuel Darling. Este es un hongo dimórfico, y se sabe que está en forma de levadura en las infecciones. En cuanto a las especies más frecuentes, comentó que varían de región a región, que en México *Histoplasma capsulatum* era el más frecuente. Otra especie infectiva es *H. duboisii* que se encuentra en África.

La histoplasmosis es un padecimiento respiratorio, y se contrae la enfermedad por inhalar el guano de murciélagos y las heces de aves; el hongo viene del suelo y se concentra en las heces.

El tiempo de crecimiento de *Histoplasma* es entre 2 y 4 semanas. La prevalencia de la infección en nuestro país es alta, de acuerdo a la respuesta a la histoplasmina (prueba similar al PPD). Adicionalmente se han reportado un número de brotes en los estados de Veracruz Oaxaca, Colima y Tabasco. Nivel mundial con prevalencia elevada, no sólo en la región del Misisipi, zona en la que se ha reportado que existe una prevalencia muy alta.

Entre el 50% y el 90% de los casos la histoplasmosis es asintomática. Sin embargo cuando se presenta la forma pulmonar aguda, en el 60% de los casos se confunde con una pulmonía viral. También puede desarrollarse en una forma pulmonar crónica que se confunde con EPOC. La forma más grave de histoplasmosis es la invasiva, que se disemina al hígado, el bazo, y otros órganos; esta forma grave se presenta en casos de VIH avanzado.

El Dr. Torres comentó que muchas de las manifestaciones clínicas de la histoplasmosis dependen de la situación de salud del paciente. Adicionalmente presentó que no está disponible una prueba diagnóstica eficiente, ya que la prueba específica, que es la determinación del antígeno urinario, sólo se realiza en un lugar en el mundo. Ante esta situación el Dr. Torres cuestionó cuántos pacientes con histoplasmosis se mueren sin diagnóstico, y dijo que deben ser alrededor de 600 pacientes al año. Comentó la situación que prevalece en la Cuenca del Amazonas, en donde hay un 1% de miembros de la población que están infectados con el VIH. Por ello es muy importante desarrollar otras estrategias diagnósticas, propuso que se podría medir el antígeno específico en lavados bronqueo-alveolar, haciendo así el diagnóstico diferencial de histoplasmosis en las formas pulmonares agudas. Este diagnóstico se podría realizar también en pacientes con alto riesgo como los que presentan neutropenia, los oncológicos.



Como un posible marcador para llevar a cabo el diagnóstico, el Dr. Torres presentó a la proteína Hc100, que en estudios de western blot usando orina de pacientes con histoplasmosis mostró una sensibilidad del 73% y una especificidad del 100%.

Por otra parte el Dr. Torres resaltó que es muy importante el uso de las técnicas de la biología molecular para estudiar a los microorganismos patógenos, que nos permitirán conocer las relaciones filogenéticas, y hacer taxonomía fina. En el caso de *Histoplasma*, usando estas técnicas se pueden definir 8 clados dentro de *H. capsulatum*. Se ha observado que algunos de estos clados tienen tropismos por la piel, y no requieren que los sujetos estén inmunosuprimidos para infectar, otros clados producen infecciones crónicas.

Adicionalmente habló de la adaptabilidad del *Histoplasma* y dijo que muchas de las características que tiene este hongo se parecen a las de *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, no se entiende el porqué de estas similitudes, ya que por ejemplo en la tuberculosis (TB), la latencia es una ventaja evolutiva, ya que como el hombre es su único hospedero es una manera de perpetuarse. En el caso de la histoplasmosis, también puede haber un periodo de latencia y reactivarse después de 5 años, pero no somos los únicos hospederos. Es interesante preguntarse además en dónde están las esporas, y por qué se reactivan.

Para terminar el Dr. Torres planteó por qué es relevante el estudio básico de la histoplasmosis; dijo que este enfoque permitirá modificar la respuesta inmunológica y entender el papel del factor anti-TNF. Es importante entender por qué no hay más riesgo de histoplasmosis en pacientes con trasplantes de médula ósea o de órganos sólidos, y si los datos que se han generado para EUA son válidos para otras regiones. Es importante estudiar la genética de los histoplasmas que hay en nuestra región.

Otro aspecto que hay que investigar es la relación entre la Histoplasmosis y el VIH en México. Se pueden realizar estudios de PCR, para estudiar la diversidad de histoplasmosis en México. En este sentido presentó un estudio que está en sus inicios en el que en los últimos 4 meses se han reclutado 36 pacientes con HIV y 9 tienen histoplasmosis.

### **Discusión y conclusiones.**

- Hubo una pregunta sobre la pertinencia de reforzar las medidas de higiene en los hospitales para reducir las candidiasis.

El Dr. Ponce de León contestó que las levaduras son ubicuas y viven dentro de nosotros, por lo que las infecciones son endógenas. Que es poco probable que las infecciones se deban a que haya soluciones contaminadas. Que cuando se



presenta una micosis hay posibilidad de que se contamine un catéter, pero que hay que quitarlo sólo cuando no son tan importantes para el tratamiento.

- Se comentó que se presentaron durante la sesión algunas de las micosis más importantes e impactantes en nuestro país, y que tienen más mortalidad; que ante la relación mostrada de estas infecciones con el HIV, y el uso de inmunosupresores, se debería dar más atención a estas enfermedades. Sin embargo no tenemos un centro de diagnóstico de referencia.

Para mostrar algunas de las particularidades que tienen las micosis en nuestro país, el Dr. Torres comentó que el Histoplasma es un hongo sexuado, y en EUA hay más cepas masculinas con macroconidias que no son tan infectivas, mientras que en México hay más cepas con microconidia, que son más infectivas.

- Se resaltó el caso de las neumocistocis, que representan nuevas micosis con alta mortalidad, y se propuso que se trataran en una sesión de la ANMM.
- La Dra. Soberón comentó que se tiene una solicitud de patente de la que son cotitulares la UNAM, el CINVESTAV y la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, en la que se describe un derivado de AmB (llamado A21) que con la misma efectividad tiene mucha menor toxicidad y es hidrosoluble.

E Dr. Ponce de León dijo que es de mucho interés en tener nuevos fármacos para tratar las micosis, y resaltó el caso del fluconazole, que se ha introducido recientemente. Recalcó que las estrategias de biotecnología y biología molecular serán muy importantes para el diagnóstico y tratamiento de las micosis sistémicas.

El Presidente de la ANMM, Dr. Enrique Graue comentó que por lo presentado en el simposio se patente que está avanzando el área de las micosis sistémicas.

**\*El texto de esta ponencia se encuentra disponible en la página de la ANM**