

Enfermedad fúngica invasora en pacientes hemato-oncológicos con neutropenia febril en un centro público de Santiago, Chile

Invasive fungal disease in hemato-oncology patients with febrile neutropenia in a public center in Santiago, Chile

María Paz Iturrieta¹, Isabel Mancera¹ y Martín Lasso¹

¹Unidad de Infectología, Servicio de Medicina, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

No hubo financiamiento externo.

Conflictos de interés: MPI ha recibido financiamiento para asistencia a Congresos por Pfizer y Gador. ML ha recibido financiamiento como conferencista por Pfizer. IM no tiene conflictos de interés.

Recibido: 15 de mayo de 2023 (segunda versión: 1 de abril de 2024) / Aceptado: 11 de abril de 2024

Resumen

Introducción: La enfermedad fúngica invasora (EFI) es una complicación infecciosa grave entre pacientes hemato-oncológicos (H-O), pero hay escasa información regional disponible. **Objetivo:** Describir las características clínicas y microbiológicas de los episodios de EFI en pacientes H-O con neutropenia febril (NF) asociada a quimioterapia en un hospital público chileno. **Pacientes y Métodos:** Se incluyeron casos de pacientes con neoplasia hematológica, ≥ 15 años, que presentaron NF, con sospecha de EFI, en un periodo de dos años. Se registraron datos demográficos, de la patología hematológica, criterios clínicos y micológicos de EFI y su condición de egreso. El nivel de certeza diagnóstica se estableció según los criterios EORTC/MSG 2008. **Resultados:** Se identificaron 30 episodios de EFI, en 26 pacientes. El promedio de edad fue de 42,7 ($\pm 16,3$) años. Se documentaron 23,3% EFI probadas, 13,3% EFI probables y 63,3% EFI posibles. En 26 casos se diagnosticó una aspergilosis, siendo la EFI más frecuente. La tasa de mortalidad intrahospitalaria fue 23,3%. **Discusión y Conclusiones:** Estos hallazgos destacan la complejidad y los desafíos diagnósticos y terapéuticos de las EFI en esta población. Es de suma importancia mejorar los métodos diagnósticos, el manejo terapéutico y desarrollar estudios prospectivos para optimizar el abordaje de EFI en pacientes H-O.

Palabras clave: neutropenia febril; enfermedad fúngica invasora; neoplasia hematológica.

Abstract

Background: Invasive fungal disease (IFD) is a serious infectious complication among hemato-oncological (H-O) patients, but there is limited regional information available. **Aim:** To describe the clinical and microbiological characteristics of invasive fungal infection (IFI) episodes in H-O patients with chemotherapy-associated febrile neutropenia (FN) in a Chilean public hospital. **Methods:** We included patients with hematological neoplasia, ≥ 15 years old, who presented FN and suspected IFD over a 2-year period. Demographic data, hematologic pathology, clinical and mycological criteria for IFD, and discharge status were recorded. The level of diagnostic certainty was established according to EORTC/MSG 2008 criteria. **Results:** 30 episodes of IFD were identified in 26 patients. The mean age was 42.7 (± 16.3) years. Proven IFD accounted for 23.3%, probable IFD for 13.3%, and possible IFD for 63.3%. In 26 cases, aspergilosis was diagnosed, being the most common IFD. The intrahospital mortality rate was 23.3%. **Discussion and Conclusions:** These findings highlight the complexity and diagnostic and therapeutic challenges of IFDs in this population. It is crucial to improve diagnostic methods, therapeutic management, and conduct prospective studies to optimize the approach to IFDs in H-O patients.

Keywords: febrile neutropenia; invasive fungal disease; hematological cancer.

Correspondencia a:

María Paz Iturrieta Meléndez
paz.iturrieta.m@gmail.com

Introducción

La enfermedad fúngica invasora (EFI) es una complicación infecciosa grave en pacientes hematológico-oncológicos (H-O) que reciben quimioterapia (QT)¹, especialmente en quienes desarrollan neutropenia profunda y prolongada².

La EFI representa un desafío diagnóstico y terapéutico que aumenta la morbilidad y mortalidad en estos pacientes³ y genera retrasos en el tratamiento de la patología oncológica, así como un importante consumo de recursos⁴.

El perfil de los pacientes afectados es variable, influyendo factores como: el tipo de enfermedad oncológica, la condición de recaída o enfermedad refractaria, historia previa de EFI, la necesidad de QT de rescate, el uso de corticosteroides en dosis altas⁵ y las características de la infraestructura hospitalaria⁶.

La frecuencia de los diferentes tipos de EFI varía entre distintas regiones, así como también pueden cambiar en el tiempo. Asimismo, la disponibilidad de datos es variable, siendo especialmente escasa en los países en desarrollo⁷.

En el caso de Chile, existe escasa literatura científica respecto a la epidemiología de los diferentes tipos de EFI en pacientes H-O adultos.

Objetivo

Realizar la descripción clínica y microbiológica de los episodios de EFI en pacientes adultos H-O con NF asociada a QT en un hospital público chileno, y clasificarlos según los criterios EORTC/MSG, para actualizar los datos locales.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo y descriptivo en el Hospital Dr. Sótero Del Río (HDSR), un hospital público de nivel terciario, de la ciudad de Santiago de Chile. Según los registros disponibles, en este centro, durante el año 2017 se administraron alrededor de 20% de las QT realizadas en el país⁸.

Previo autorización del Comité de Ética y prescindiendo de consentimiento informado del paciente, por tratarse de un estudio no intervencional, se obtuvo información a partir de una base de datos computacional, que incluía a los pacientes con neoplasia hematológica que recibieron QT, mayores de 15 años, y que cursaron con NF (recuento absoluto de neutrófilos [RAN] < 1.000/mm³ y temperatura axilar ≥ 38° C) post quimioterapia, entre junio de 2016 y junio de 2018 (24 meses). Dicha base de datos había sido generada para realizar la caracterización microbiológica de los pacientes con NF, a través de la revisión de registros clínicos.

Desde esta base de datos se seleccionaron todos los pacientes con sospecha de EFI, los que fueron ingresados en una tabla de registro Excel incluyéndose: edad, sexo, RAN de ingreso, enfermedad H-O de base, *criterio clínico* de EFI: imagen o evaluación clínica y *criterio micológico* de EFI: galactomanano (GM) en sangre, GM en lavado broncoalveolar (LBA), micológico directo, cultivo in situ no estéril, cultivos de sitio estéril y biopsia, más el grado de certeza diagnóstica, terapia antifúngica administrada y condición de egreso (vivo o fallecido).

La identificación de hongos filamentosos se realizó por morfología y la de hongos del género *Candida* por MALDI/TOF (BioMerieux®). La búsqueda de antígeno de GM se realizó por test Platelia™, usando como valor de corte un índice > 0,5 para suero y > 1,0 para LBA.

Se estableció el nivel de certeza diagnóstica como EFI posible, probable o probada de acuerdo a los criterios EORTC/MSG 2008⁹.

Las variables cualitativas se expresan en números absolutos y porcentajes, mientras las variables cuantitativas, en promedio y desviación estándar.

Resultados

Desde una base de datos con 117 episodios de NF en pacientes con neoplasia hematológica, se identificaron 30 episodios de EFI, en un total de 26 pacientes. Las características generales de los pacientes se resumen en la Tabla 1.

Del total de EFI: 23,3% (7/30) episodios calificaron como EFI probadas, 13,3% (4/30) como EFI probables y 63,3% (19/30) como EFI posibles.

En 26 casos se diagnosticó aspergilosis (22 pulmonares, 1 rinosinusal, 3 con ambos focos). Hubo un caso diagnosticado con infección rinosinusal y pulmonar simultáneamente, donde se identificaron (en histología y cultivos de biopsia) *Aspergillus* sp. y *Rhizopus* sp.

De los episodios de aspergilosis: 11,5% (3/26) calificaron como EFI probadas, 15,4% (4/26) probables y 73,1% (19/26) como posibles. De las aspergilosis probadas, los cultivos de biopsia informaron: 2 con *Aspergillus fumigatus* y 1 con *Aspergillus* spp.

Respecto al foco clínico de aspergilosis: 84,6% (22/26) correspondieron a foco pulmonar, 11,5% (3/26) a foco rinosinusal y pulmonar simultáneos, y 3,8% (1/26) a foco rinosinusal exclusivo.

En particular, entre los casos de aspergilosis con foco exclusivamente pulmonar: hubo un total de 22 casos, que correspondieron en 86,4% a EFI posibles (19/22), 13,6% a EFI probables (3/22), y no hubo casos de EFI probadas (0/22). El nivel de certeza diagnóstica por etiología se resume en la Figura 1.

En 10% (3/30) de las EFI se diagnosticó infección

Tabla 1. Enfermedad fúngica invasora en pacientes hemato-oncológicos. Características generales de los pacientes

	n = 30	%
Edad (en años, ± DS)	43,5 (± 15,2)	
Género		
Femenino	19	63,3
Masculino	11	36,7
Tipo de neoplasia hematológica		
Leucemia mieloide aguda	15	50
Leucemia linfática aguda	9	30
Linfoma no Hodgkin	5	16,6
Mieloma Múltiple	1	3,3
RAN < 100/mm ³ al ingreso	21	70

por *Candida*, dos por hemocultivos: uno era *Candida albicans* y otro fue *Candida parapsilosis*, una calificó como infección del tracto urinario por urocultivo positivo a *Candida glabrata* (en paciente con síntomas urinarios y sedimento de orina inflamatorio).

Se registraron dos episodios de mucormicosis rinosinusal: el ya mencionado (con infección pulmonar concomitante) y un segundo caso diagnosticado por biopsia, sin identificar agente en los cultivos.

Cabe mencionar que, en el periodo revisado, la toma de GM en pacientes con NF se realizaba en la mayoría de pacientes ante la sospecha diagnóstica, como en casos de NF persistente al 5° día o pacientes con factores de riesgo e imágenes pulmonares sospechosas. Excluyendo los pacientes con infecciones por *Candida* spp, en 96,3% (26 de 27) de los casos se hizo al menos una determinación de GM en sangre; y en 85,2% (23 de 27) se tomaron al menos dos muestras de GM. Por otro lado, solo en dos de los 26 pacientes catalogados como aspergilosis pulmonar se realizó estudio con LBA.

En cuanto al uso de antifúngicos: 90% (27/30) de los pacientes recibieron tratamiento con voriconazol; 20% (6/30) recibieron anfotericina B, 6,7% (2/30) recibió equinocandinas (uno con anidulafungina, uno con caspofungina) y solo 3,3% (1/30) recibió monoterapia con fluconazol (Figura 2).

Entre los pacientes con diagnóstico de aspergilosis pulmonar, 100% (26/26) recibió terapia antifúngica con voriconazol y 19,2% (5/26) recibieron terapia combinada: voriconazol con anfotericina B: tres deoxicolato y dos liposomal.

La tasa de mortalidad intrahospitalaria fue de 23,3%. Al evaluar por etiología, la aspergilosis pulmonar tuvo una mortalidad de 22,7% (5/22), mientras que en los pacientes con diagnóstico de mucormicosis rinosinusal no hubo fallecidos. Si comparamos las tasas de mortalidad por grupos de certeza diagnóstica en aspergilosis, hubo una mortalidad de 31,6% (6/19) entre las EFI posibles y no la hubo entre los pacientes con EFI probables ni con EFI probadas.

Discusión

El grupo de pacientes donde se diagnosticó con más frecuencia EFI fueron los pacientes con leucemia mieloide aguda, seguida de leucemia linfática aguda y linfoma no-Hodgkin, lo que es concordante con la literatura médica internacional¹⁰.

La aspergilosis fue la EFI más frecuentemente diagnosticada en este estudio, aunque solo 26,9% (7 de 26) calificó como aspergilosis probada o probable. El alto nivel de incertidumbre diagnóstica hace cuestionar el rendimiento del GM, examen que tiene reportes de sensibilidad que

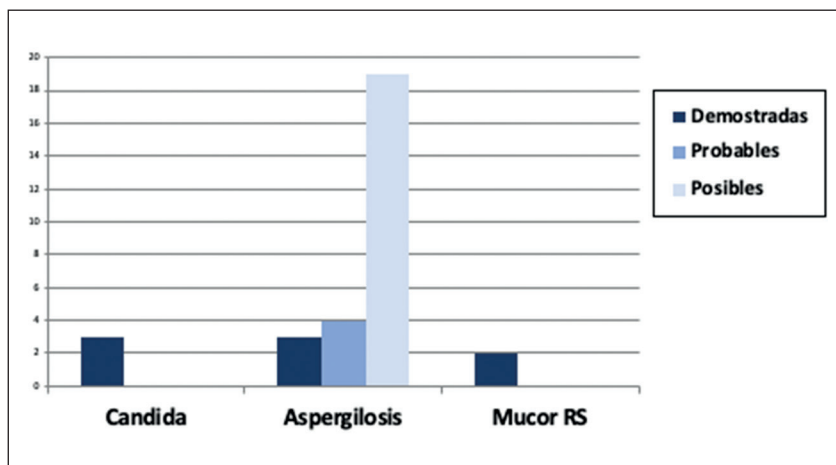


Figura 1. Nivel de certeza diagnóstica por etiología de la EFI.

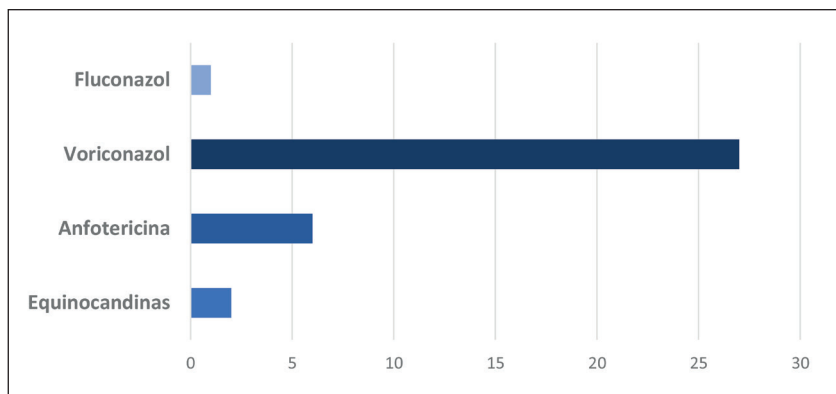


Figura 2. Enfermedad fúngica invasora en pacientes hemato-oncológicos. Terapia antifúngica administrada.

van entre 33 y 100%; la variabilidad en falsos negativos está dada en parte por la exposición a antifúngicos, así como otros factores aún no bien dilucidados¹¹.

Cabe recordar que el uso de terapia anticipada (*pre-emptive therapy*), con curva de GM, ha demostrado disminuir el uso de terapia antifúngica y aumentar la certeza diagnóstica, sin aumentar la mortalidad¹², así como hay estrategias de estratificación de riesgo que combinan variables clínicas, imágenes y GM para definir el uso de terapia antifúngica¹³.

La variabilidad del rendimiento de GM, lleva a destacar el crucial rol de las imágenes para llegar al diagnóstico de aspergilosis pulmonar. La tomografía computarizada (TC) de tórax es de fácil acceso, proporciona información rápida y permite tomar decisiones en forma más ágil que lo que permiten los estudios como el GM o los cultivos de tejidos¹⁴.

En segundo lugar, se encontraron las infecciones por *Candida*, aunque en mucha menor proporción. Esto es concordante con lo reportado en la literatura médica nacional¹⁵ e internacional¹⁶, y podría explicarse por el amplio uso de fluconazol profiláctico en los pacientes atendidos en nuestro centro con diagnóstico de leucemia aguda, quienes representan 80% de los casos diagnosticados con EFI en este estudio.

La mortalidad por EFI observada en esta casuística fue menor a la descrita en la literatura médica nacional, donde ha sido reportado una mortalidad a 30 días global y asociada a aspergilosis de 36 y 33% por Rabagliati¹⁵ y de 41 y 39% por Valenzuela¹⁷, mientras en nuestro estudio fue de 23 y 22,7%, respectivamente. Se debe tener en consideración que, a diferencia de este estudio, ambos artículos referidos incluían pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos, que son datos anteriores al año 2015 y que en la literatura médica internacional se ha reportado un descenso en la mortalidad en pacientes con EFI¹⁸, lo que posiblemente está dado por la disponibilidad de mejores pruebas diagnósticas y terapias antifúngicas.

En cuanto a los datos internacionales de mortalidad en EFI, se describen desenlaces variables con mortalidades que oscilan entre 6¹⁹ y 36%²⁰.

Como limitaciones de este trabajo cabe destacar que corresponde a un estudio retrospectivo, sin un protocolo definido para el diagnóstico de EFI, sino que dependía de la conducta tomada por cada médico tratante. Por otro lado, el estudio fue realizado en un único centro hospitalario, por lo que no podemos asumir estos resultados como representativos de la realidad nacional, aunque sí podría ayudar a generar pautas si los asociamos con datos publicados por otros centros y en el concierto internacional.

Conclusiones

Este estudio aporta información sobre infecciones fúngicas en un hospital público chileno donde se realiza una gran cantidad de QT. La aspergilosis fue la EFI diagnosticada con más frecuencia en los pacientes H-O atendidos en nuestro centro, aunque con alto grado de incertidumbre diagnóstica.

Estos hallazgos destacan la complejidad y los desafíos en la gestión de EFI en esta población de pacientes, así como refuerzan la necesidad de promover medidas farmacológicas y no farmacológicas dirigidas a disminuir la incidencia de infecciones por hongos filamentosos y estandarizar el estudio de infecciones fúngicas, ampliando el diagnóstico diferencial en casos de NF con lesiones pulmonares y GM negativo.

Las limitaciones de este estudio: su naturaleza retrospectiva, la falta de un protocolo definido para el diagnóstico de EFI y su realización en un único centro hospitalario, nos conducen a recomendar la ejecución de estudios prospectivos y multicéntricos que confirmen estos hallazgos y a desarrollar pautas de manejo diagnóstico y terapéutico más efectivas.

Referencias bibliográficas

- 1.- Tuite NL, Lacey K. Overview of invasive fungal infections. *Methods Mol Biol*. 2013; 968: 1-23. doi: 10.1007/978-1-62703-257-5_1.
- 2.- Pagano L, Busca A, Candoni A, Cattaneo C, Cesaro S, Fanci R, et al. Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. *Blood Rev*. 2017; 31(2): 17-29. doi: 10.1016/j.blre.2016.09.002.
- 3.- Rayens E, Norris KA. Prevalence and healthcare burden of fungal infections in the United States, 2018. *Open Forum Infect Dis*. 2022; 9(1)ofab593. doi: 10.1093/ofid/ofab593
- 4.- Valentine JC, Morrissey CO, Tacey MA, Liew D, Patil S, Ananda-Rajah M. A population-based analysis of attributable hospitalization costs of invasive fungal diseases in hematological malignancy patients using data linkage of state-wide registry and costing databases: 2009-2015. *Mycoses*. 2020; 63(2): 162-71. doi: 10.1111/myc.13033.
- 5.- Rambaldi B, Russo D, Pagano L. Defining invasive fungal infection risk in hematological malignancies: a new tool for clinical practice. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017; 9(1): e2017012. doi: 10.4084/MJHID.2017.012.
- 6.- Hajjar J. Risk of fungal infections, and construction work in hospitals [Internet]. Francia: Société française de mycologie médicale (SFMM) and Société française d'hygiène hospitalière (SF2H); 2011 [consultado 2024 Mar 2]. Disponible en: https://www.eunetips.eu/fileadmin/pdf/spi.fr.sf2h-sfmm_fungal_infections_vdef.pdf
- 7.- Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision. *J Fungi (Basel)*. 2017; 3(4): 57. doi:10.3390/jof3040057
- 8.- Farah C. Cuenta Pública Participativa Complejo Asistencial Dr. Sotero del Río 2017 [Internet]. 2018 [consultado 2024 Mar 2]. Disponible en: <https://redsalud.ssmo.cl/wp-content/uploads/2018/07/Cuenta-P%C3%BABlica-H.-Sotero-del-Rio.pdf>

- 9.- 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. *Clin Infect Dis*. 2008; 46 (12): 1813-21. doi: 10.1086/588660
- 10.- Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006; 91(8): 1068-75. doi:10.1182/blood.V106.11.4556.4556
- 11.- Verweij PE, Mennink-Kersten MASH. Issues with galactomannan testing. *Med Mycol*. 2006; 44 (Supplement_1): S179-S183. doi:10.1080/13693780600904918
- 12.- Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(8): 1042-51. doi:10.1086/597395
- 13.- Garnica M, Sinhorelo A, Madeira L, Portugal R, Nucci M. Diagnostic-driven antifungal therapy in neutropenic patients using the D-index and serial serum galactomannan testing. *Braz J Infect Dis*. 2016; 20(4): 354-9. doi:10.1016/j.bjid.2016.04.007
- 14.- Prasad A, Agarwal K, Deepak D, Atwal SS. Pulmonary aspergillosis: what CT can offer before it is too late. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10(4): TE01-TE5. doi:10.7860/JCDR/2016/17141.7684
- 15.- Rabagliati R, Fuentes G, Guzmán AM, Orellana E, Oporto J, Aedo I, et al. Enfermedad fúngica invasora en pacientes hemato-oncológicos y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos bajo la perspectiva de los criterios diagnósticos EORTC/MSG. *Rev. Chil. Infectol*. 2009; 26 (3): 212-9. doi:10.4067/S0716-10182009000400002
- 16.- Ruhnke M, Böhme A, Buchheidt D, Cornely O, Donhuijsen K, Einsele H, et al. Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology--guidelines from the Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and Oncology (AGIHO). *Ann Oncol*. 2012; 23 (4): 823-33. doi: 10.1093/annonc/mdr407
- 17.- Valenzuela P, Legarraga P, Rabagliati R. Epidemiología de la enfermedad fúngica invasora por hongos filamentosos en el período 2005 a 2015, en un hospital universitario en Santiago, Chile. *Rev. Chilena Infectol*. 2019; 36 (6): 732-41. doi: 10.4067/S0716-10182019000600732.
- 18.- Nicolle MC, Bénét T, Thiebaut A, Bienvenu AL, Voirin N, Duclos A, et al. Invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: incidence and description of 127 cases enrolled in a single institution prospective survey from 2004 to 2009. *Haematologica*. 2011; 96(11): 1685-91. doi:10.3324/haematol.2011.044636
- 19.- Valentine JC, Morrissey CO, Tacey MA, Liew D, Patil S, Peleg AY, et al. A population-based analysis of invasive fungal disease in haematology-oncology patients using data linkage of state-wide registries and administrative databases: 2005 - 2016. *BMC Infect Dis*. 2019; 19 (1): 274. doi:10.1186/s12879-019-3901-y.
- 20.- Slavín M, van Hal S, Sorrell TC, Lee A, Marriott DJ, Daveson K, et al. Invasive infections due to filamentous fungi other than *Aspergillus*: epidemiology and determinants of mortality. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21(5): 490.e1-490.e4910. doi:10.1016/j.cmi.2014.12.021