

Fusariosis en el paciente quemado. Una infección emergente

Carrillo-Esper R¹, Porras-Méndez CMV², Taméz-Coyotzin EA³, Garnica-Escamilla MA³

Resumen

Los procesos infecciosos son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el paciente quemado. La inmunosupresión, la pérdida de la cubierta cutánea y la mayor supervivencia han favorecido el incremento en la prevalencia de las infecciones micóticas en los enfermos con quemaduras graves. *Fusarium* spp es causante de un amplio espectro de infecciones. Se han descrito más de 50 especies de *Fusarium*, de las que *Fusarium solani* es la más frecuente. Las manifestaciones clínicas de la fusariosis dependen del estado inmunitario del enfermo. Las formas superficiales y localizadas afectan habitualmente a los pacientes inmunocompetentes, la invasiva y diseminada a los inmunodeprimidos, en los que el pronóstico por lo general es malo, en especial si hay neutropenia asociada. Las opciones de tratamiento incluyen voriconazol, posaconazol y anfotericina B, especialmente en su presentación lipídica.

PALABRAS CLAVE: *Fusarium* spp, quemaduras, inmunosupresión.

Med Int Méx. 2017 January;33(1):84-90.

Fusariosis in burn patients. An emergent infection.

Carrillo-Esper R¹, Porras-Méndez CMV², Taméz-Coyotzin EA³, Garnica-Escamilla MA³

Abstract

Infection is the most common and severe cause of morbidity and mortality in burn patients. Immunosuppression, lost of skin and longer survival of this population has increased the frequency of fungal infections. *Fusarium* species cause a broad spectrum of infections. More than 50 species of *Fusarium* have been identified, *Fusarium solani* is the most frequent. The clinical form of fusariosis depends largely on the immune status of the host. Superficial and localized disease occurs mostly in immunocompetent patients and invasive and disseminated disease affects immunocompromised patients. Prognosis is poor, especially among immunocompromised and neutropenic patients. Treatment options include voriconazole, posaconazole and the lipid formulations of amphotericine B.

KEYWORDS: *Fusarium* spp; burns; immunosuppression

¹ Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la División de Áreas Críticas.

² Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

³ Médicos adscritos.

Centro Nacional de Investigación y Atención de Quemados, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México.

Recibido: 8 de agosto 2016

Aceptado: octubre 2016

Correspondencia

Dr. Raúl Carrillo Esper
revistacma95@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Porras-Méndez CMV, Taméz-Coyotzin EA, Garnica-Escamilla MA. Fusariosis en el paciente quemado. Una infección emergente. Med Int Méx. 2017 ene;33(1):84-90.

ANTECEDENTES

Las infecciones micóticas sistémicas secundarias a levaduras y hongos filamentosos han incrementado su prevalencia en los últimos años en relación con mayor número de enfermos con algún tipo de inmunodepresión, como en el caso de los pacientes que cursan con una enfermedad oncohematológica, trasplantados que reciben inmunosupresores, pacientes con VIH-SIDA, sepsis, politraumatismo, enfermedades como diabetes mellitus y quemaduras, entre otras.¹ Las infecciones por *Fusarium* spp son un padecimiento emergente que se manifiesta en especial en pacientes inmunodeprimidos, entre los que destaca el enfermo con quemaduras graves; en este caso debido principalmente a la pérdida de la barrera protectora de la piel y a las alteraciones inmunológicas asociadas con quemaduras extensas. Su espectro clínico es variado y su existencia se asocia con morbilidad y mortalidad elevadas.²

El enfermo quemado grave tiene importantes alteraciones en la respuesta inmunitaria, principalmente la supresión inmunológica, descrita desde hace más de dos décadas, que se caracteriza por deficiencia cuantitativa y cualitativa de la función de los neutrófilos, de la que destaca la netosis, término que se refiere a la liberación de trampas extracelulares por los neutrófilos, fenómeno que genera la muerte del neutrófilo y el efecto tóxico de las histonas y material nuclear. Asimismo, ocurre disfunción del complemento, disminución en la cuenta de células dendríticas y *natural killers*, por lo que se pierde la capacidad de la respuesta inmunitaria innata y consecuentemente la adaptativa. Otro hallazgo importante es la hiporreactividad de macrófagos y predominio de su fenotipo M1, lo que a través de la secreción de IL-6, IL-1 y TNF- α perpetúa el estado inflamatorio. Todo esto incrementa la susceptibilidad y riesgo de infecciones oportunistas, de las que destacan las micóticas.³⁻⁵

El objetivo de este trabajo es revisar conceptos actuales relacionados con *Fusarium* y los diferentes escenarios de manifestación clínica, con insistencia en el enfermo quemado grave.

Aspectos micológicos de *Fusarium* spp

Fusarium es un hongo ubicuo, habita en los suelos, agua, plantas y materiales en descomposición, así como humedad y ambiente cálido, aunque también puede crecer en ambientes templados. Se conocen alrededor de 100 especies; sin embargo, sólo cuatro de ellas se asocian más con enfermedad en humanos: *F. solani*, *F. oxysporum*, *F. moniliforme* y *F. verticillioides*; la primera es la más comúnmente aislada. Se caracteriza por estar constituida de filamentos y septos hialinos que se ramifican en ángulos de 90°. Sus esporas son ovoides. Es productora de toxinas. Se incluye en el grupo de las hialohifomicosis. Crece rápidamente a 25°C en medios de cultivo sin inhibidores (ciclohexamida), principalmente Sabouraud dextrosa, agar papa dextrosa, agar clavel, ade spezieller nährstof-farmer y agar avena. Las colonias son lanosas y color crema, blanco, rojo, rosa o púrpura (Cuadro 1 y Figura 1).⁶

Epidemiología

Muhammed⁷ reportó su experiencia de 26 casos de infección invasiva por *Fusarium* de 2000 a 2010, en el Hospital General de Massachusetts. Las comorbilidades más importantes asociadas fueron la inmunosupresión farmacológica para evitar el rechazo del trasplante pulmonar en primer lugar, en segundo, las leucemias y por último, los pacientes con quemaduras graves. La manifestación cutánea fue la más frecuente, en 11 de 26 pacientes, seguida de la pulmonar e invasiva. *F. solani* se aisló en 49% de los casos. La mortalidad fue la siguiente en cada una de las manifestaciones clínicas: invasiva 50%, cutánea 40% y pulmonar 37.5%. En ese

Cuadro 1. Características clínicas de *Fusarium*

Especies más prevalentes en humanos	Micología	Patogenia	Clasificación clínica	Diagnóstico	Tratamiento
<i>F. solani</i> , <i>oxysporum</i> , <i>moniliforme</i>	Hongo filamentoso, septado, con hifas y conidias en forma de chalupa. Saprófito de suelos, agua contaminada y medios en descomposición	Inhalación de las conidias o entrada a través de la piel con angioinvasión subsecuente	Infeción asociada con cuerpo extraño. Infeción a un solo órgano. Infeción diseminada. Infeción invasiva	Sospecha clínica. Aislamiento de <i>Fusarium</i> spp en multiespecímen. PCR y 1,3 beta-D-glucano en lavado bronquioalveolar	Voriconazol o terbinafina en infecciones locales y limitadas. Voriconazol + anfotericina B para infecciones graves

**Figura 1.** A. Hifas y conidios de *Fusarium* spp.
B. Colonia de *Fusarium* spp.

estudio los autores refieren que los pacientes tratados con monoterapia basada en voriconazol sobrevivieron.

Schaal⁸ realizó un estudio retrospectivo de 31 pacientes quemados, 29 con quemaduras térmicas y los dos restantes con quemaduras eléctricas, atendidos en un hospital militar universitario, en un periodo de ocho años; 20 pacientes cursaron con aspergilosis, nueve con mucormicosis y dos con fusariosis de tipo invasivo que correlacionaron de manera positiva con los mismos patógenos que se aislarón en las muestras tomadas para cultivo en el área quemada, de los pacientes a los que se aisló *Fusarium* spp. De los 31 pacientes, sólo cuatro tenían algún factor de riesgo antes de la quemadura, como ser usuario de drogas intravenosas, padecer enfermedad obstructiva crónica y recibir tratamiento crónico con corticoesteroides.

Los factores de riesgo asociados con la infección micótica en el paciente quemado son: quemaduras en los extremos de la vida, superficie corporal quemada de más de 40%, lesión de la vía aérea por inhalación, ventilación mecánica, administración de antibióticos de amplio espectro, catéteres centrales, diabetes mellitus y recibir nutrición parenteral.

Patogenia

Las especies de *Fusarium* son hongos angioinvasivos, propiedad que comparte con *Aspergillus* spp, por este motivo condiciona infartos hemorrágicos y necrosis tisular. Los sitios de entrada más frecuentes son las vías respiratorias y la piel, en especial cuando hay pérdida de continuidad o está destruida, como en el caso de quemaduras. Las propiedades citoprotectoras oxidativas de los neutrófilos juegan un papel fundamental en la defensa contra la infección por *Fusarium* spp, mismas que están perdidas en los pacientes neutropénicos y con alteraciones funcionales en los neutrófilos, como los pacientes con quemaduras extensas (más de 15% de superficie corporal quemada).⁹

Manifestaciones clínicas

De acuerdo con la extensión de la infección, la manifestación clínica de fusariosis se clasifica

en superficial, local, invasiva y diseminada; esto depende del sitio de entrada, del estado inmunológico y de la cuenta de leucocitos.

De acuerdo con el Grupo Corporativo de Investigación y Tratamiento del Cáncer/infecciones fúngicas invasivas y el Instituto Nacional de Estudio de Enfermedades Alérgicas e Infecciones por Micosis (EORTC/MSG, por sus siglas en inglés), se considera fusariosis invasiva a la demostrada por hemocultivos en el contexto de enfermedad infecciosa compatible. La enfermedad diseminada se define como la infección de dos sitios contiguos en asociación con uno o más hemocultivos positivos y se relaciona directamente con la existencia de al menos un factor de riesgo, como padecer enfermedades hematológicas malignas o quemaduras extensas.¹⁰

En relación con la localización y limitación de la infección puede clasificarse de la siguiente manera:

- Invasión a un solo órgano; en este tipo de infección se incluyen la queratitis, en la que *Fusarium* spp es causa común de daño corneal en países en desarrollo y es la causa más frecuente de queratitis fúngica en Estados Unidos; uno de los factores de riesgo de esa enfermedad es la administración de esteroides oftálmicos, así como tener un padecimiento corneal. La endoftalmitis usualmente sobreviene 2 a 22 semanas del inicio de la queratitis por *Fusarium* spp.
- Onicomicosis e infecciones cutáneas. Las lesiones cutáneas pueden variar e incluyen granulomas, úlceras, nódulos, micetomas, necrosis, paniculitis e intertrigo, mismas que afectan incluso a 80% de los pacientes; por lo general son dolorosas, localizadas principalmente en las extremidades. Los tipos de lesiones son usualmente nódulos con necrosis central con borde fino eritematoso; estas lesiones suelen avanzar afectando el tejido celular subcutáneo, la fascia y el músculo, provocando fascitis y miositis.
- Fusariosis asociada con cuerpo extraño: queratitis en usuarios de lentes de contacto, peritonitis secundaria a diálisis peritoneal ambulatoria continua, en la que la manifestación clínica es de inicio insidioso, con fiebre, dolor abdominal y disminución en el drenaje a través del catéter peritoneal. Otro tipo de manifestación asociada con cuerpo extraño es la fungemia asociada con catéter.
- Enfermedad diseminada: infección en dos o más órganos contiguos; ocurre con más frecuencia en pacientes con enfermedades oncohematológicas y en pacientes con quemaduras extensas. Cualquier órgano puede infectarse, aunque el más afectado en 70 a 90% es la piel, seguida de los pulmones y los senos paranasales (70-80%). Es importante considerar la similitud en el cuadro de manifestación entre infección por *Fusarium* spp y aspergilosis diseminada, principalmente en pacientes con daño pulmonar, caracterizado por dolor pleural, tos y hemoptisis. Sin embargo, la fusariosis tiene mayor afección dermatológica.
- La fusariosis invasiva clínicamente se caracteriza por enfermedad diseminada y fungemia con hemocultivos positivos incluso en 60% de los casos, por lo general con fiebre persistente que no responde a tratamiento antibiótico empírico.
- En neumonía por *Fusarium* los hallazgos más característicos por imagen son los infiltrados pulmonares, así como nódulos, afección intersticial y en ocasiones pueden encontrarse cavitaciones, con signo del halo prácticamente indistinguible del causado por *Aspergillus*. Los signos y sín-

tomas son inespecíficos, con frecuencia hay fiebre, tos sin expectoración y dolor tipo pleurítico. La manifestación simultánea en pulmón y piel puede ocurrir en 50% de los casos.

- Existen otras formas de manifestación, aunque menos frecuentes, como la infección del sistema nervioso central.¹¹

Diagnóstico

Para su diagnóstico se requiere un elevado índice de sospecha, en especial en pacientes con inmunosupresión y factores de riesgo. Sin embargo, la confirmación diagnóstica requiere el aislamiento de *Fusarium* spp por hemocultivos, aspirados traqueales, esputo, lavado broncoalveolar y biopsia de lesiones. Los hemocultivos son positivos en 40 a 80% de los pacientes. Las lesiones cutáneas pueden ser diseminadas incluso en 60%. En el examen histopatológico pueden observarse hifas ramificadas hialinas, septadas no pigmentadas y en el caso de tejidos sólidos, invasión vascular y necrosis.¹²

No existen métodos de detección de antígenos por anticuerpo. La reacción en cadena de polimerasa (PCR, por sus isglas en inglés) y el biomarcador 1,3 beta-D-glucano se han utilizado para la detección de genes específicos de *Fusarium* spp en lavado bronquioalveolar.¹³

En la Figura 2 se muestra un algoritmo para el diagnóstico de fusariosis.

Tratamiento

El voriconazol se aprobó para el tratamiento de infecciones por *Fusarium* en 2002. Las infecciones locales y limitadas pueden tratarse con voriconazol e incluso con terbinafina. Sin embargo, en caso de infección diseminada o limitada, pero grave, el tratamiento de elección es el voriconazol parenteral, que por su mayor re-

querimiento de concentración mínima inhibitoria se combina con anfotericina B. Una serie de 73 casos, publicada en 2010, demostró claramente el incremento en la supervivencia en pacientes con fusariosis invasiva tratados con voriconazol, por lo que concluyó que éste es una opción terapéutica adecuada.¹⁴⁻¹⁶

Fusarium spp puede asociarse con resistencia elevada a los antifúngicos del grupo azol; sin embargo, *F. solani* es la especie que puede tener cepas altamente resistentes, por lo que también se ha sugerido el tratamiento combinado con anfotericina B.

Las dosis recomendadas de anfotericina B (en su forma liposomal) van de 5 a 10 mg/kg/día y debe administrarse por perfusión intravenosa durante un periodo de 60 a 120 minutos. La concentración recomendada para la administración intravenosa es de 0.20 a 2 mg/mL. La dosis de voriconazol el primer día es de 6 mg/kg dos veces al día y continuar con 4 mg/kg/ dos veces al día. No existe evidencia que determine la duración exacta del tratamiento de la anfotericina ni del voriconazol; sin embargo, se recomienda su desescalonamiento según dicte la evolución clínica y la tolerancia del enfermo. Se desescal a voriconazol enteral con el estómago vacío, 200-300 mg dos veces al día o posaconazol, con alimento, 400 mg dos veces al día. Es imperativa la vigilancia de estos últimos, con concentraciones séricas (en los primeros siete días de tratamiento, 1 mg/dL). El tratamiento coadyuvante con estimulantes de colonias de granulocitos no ha mostrado beneficio claro. El tratamiento temprano y oportuno ante la sospecha clínica asegura una mejor respuesta al tratamiento y supervivencia.^{17,18}

CONCLUSIONES

La fusariosis es una infección emergente en pacientes inmunodeprimidos, entre los que destaca



Identificación del paciente en riesgo

- **Enfermedades hematológicas:** leucemia aguda, anemia aplásica, trasplante de médula ósea
- **Quemados:** quemaduras >40% superficie corporal quemada, lesión de la vía aérea por inhalación, ventilación mecánica, administración de antibióticos de amplio espectro, catéteres centrales, diabetes mellitus y con nutrición parenteral
- **Otros factores:** neutropenia grave ($<100/\text{mm}^3$) y prolongada (>10 días), dosis altas de corticoesteroides, ruptura de la barrera cutánea; ej. onicomicosis



Considerar el diagnóstico en pacientes con:

- Fiebre persistente que no responde a tratamiento antibiótico de amplio espectro * con ≥ 1 de:
- Lesiones dermatológicas: múltiples, celulitis adyacente o metastásica a onicomicosis
- Nuevos infiltrados pulmonares o sinusitis, especialmente si hay celulitis periorbitaria
- Hemocultivos positivos del hongo
- Prueba positiva de 1,3 beta D glucano, pero negativa a galactomannano de aspergillus

*La fiebre puede estar ausente en pacientes sin neutropenia



Implementar estudio diagnóstico

- Fiebre persistente que no responde a tratamiento antibiótico de amplio espectro * con ≥ 1 de:
- Lesiones dermatológicas: múltiples, celulitis adyacente o metastásica a onicomicosis
- Nuevos infiltrados pulmonares o sinusitis, especialmente si hay celulitis periorbitaria
- Hemocultivos positivos del hongo
- Prueba positiva de 1,3 beta D glucano, pero negativa a galactomannano de aspergillus

*La fiebre puede estar ausente en pacientes sin neutropenia



Tratamiento

- Lavado quirúrgico de infecciones localizadas (ej. senos paranasales) después de excluir infección diseminada, del sistema nervioso central o ambas
- Agentes antifúngicos (dosis altas de anfotericina B [formulaciones lipídicas], o voriconazol [si el organismo es distinto de *F. solani* o *F. verticilloides*]
 - Si tiene neutropenia, considerar factores estimulantes de colonias y transfusión de granulocitos
 - Si la cuenta de neutrófilos es normal, considerar reducción en la inmunosupresión además de implementar interferón-gamma o factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos

Figura 2. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la infección por *Fusarium* (modificada de la referencia 18).

el quemado. Es importante tenerla en mente, en especial en enfermos con factores de riesgo, en los que deberá hacerse una búsqueda intencionada para establecer el diagnóstico temprano e iniciar la mejor estrategia terapéutica.

REFERENCIAS

1. Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. Clin Microbiol Infect 2004;67-75.
2. Branski LK, Al-Mousawi A, Rivero H, Jeschke MG, et al. Emerging infections in burns. Surg Infect 2009:389-397.

3. Haik J, Nardini Gz, Goldman N, Galore-Haskel G, et al. Increased serum NKG2D-ligands and downregulation of NKG2D in peripheral blood NK cells of patients with major burns. *Oncotarget* 2016;2220-2228.
4. Yam-Puc JC, García-Marín L, Sánchez-Torres LD. Trampas extracelulares de neutrófilos (NET), consecuencia de un suicidio celular. *Gac Méd Méx* 2012;148:68-75.
5. Xiu F, Jeschke MG. Perturbed mononuclear phagocyte system in severely burned and septic patients. *Shock* 2013;81:88.
6. Rayner RW. A mycological colour chart. *Micología* 1970;230-233.
7. Muhammed M, Anagnostou T, Desalermos A, Kourkoumpetis TK, et al. *Fusarium* infection report of 26 cases and review of 97 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2013;305-316.
8. Schaal JV, Leclerc T, Soler C, Donat N, et al. Epidemiology of filamentous fungal infections in burned patients: A French retrospective study. *Burns* 2015;853-863.
9. Nucci M, Anaissie E. Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 2002;909-920.
10. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, et al. Fungal infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2009;2-11.
11. Nucci M, Varon AG, Garnica M, Akiti T, et al. Increased incidence of invasive fusariosis with cutaneous portal of Entry, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2013;19:1567-1572.
12. Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturvedi V, et al. Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol Rev* 2001;643-658.
13. Khan ZU, Ahmad S, Theyyanthel AM. Diagnostic value of DNA and (1-3)-beta-D-glucan detection in serum and bronchoalveolar lavage of mice experimentally infected with *Fusarium oxysporum*. *J Med Microbiol* 2008;57:36-42.
14. Lortholary O, Obenga G, Biswas P, Caillot D, et al. International retrospective analysis of 73 cases of invasive fusariosis treated with voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;4446-4450.
15. Stempel JM, Hammond SP, Sutton DA, Weiser LM, Marty FM. Invasive fusariosis in the voriconazole era: single-center 13-year experience. *OFID* 2015;1-5.
16. Ho DY, Lee JD, Rosso F, Montoya JD. Treating disseminated fusariosis: amphotericin B, voriconazole or both? *Mycoses* 2007;227-231.
17. Al-Hatmi AM, Meis JF, de Hoog GS. *Fusarium*: molecular diversity and intrinsic drug resistance. *PLoS Pathog* 2016;12:1-8.
18. Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 2007;695-704.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.