



**15 de junio de 2022**

## **INTRODUCCION**

Buenas tardes,  
Bienvenidos a la II Conferencia sobre infecciones Fúngicas Invasivas en Latinoamérica organizada por el Grupo de Enfermedades Fúngicas.

Soy la Dra. Marisa Miceli, soy graduada de la Universidad de Buenos Aires, Argentina, y estoy trabajando en la división de Enfermedades Infecciosas en la Universidad de Michigan en Ann Arbor, Estados Unidos.

El objetivo de este seminario web es conocer sus experiencias con las micosis invasivas. Vamos a explorar sus experiencias y discutir las, conocer cuáles son sus dificultades y ver cómo podemos mejorar el acceso al diagnóstico y el tratamiento de los pacientes.

Agradecemos al CDC - Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades - de los Estados Unidos por el apoyo a esta iniciativa.

En este importante fórum abierto con colegas de Latino América vamos a tratar de varios tópicos, principalmente histoplasmosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis y enfermedades fúngicas asociadas a COVID-19.

Iniciaremos con algunas preguntas para introducir la discusión y así escuchar cuáles son sus experiencias, cuáles son las necesidades locales y los obstáculos que enfrentan, y cómo se podría mejorar sobretodo el diagnóstico y el tratamiento.

## **HISTOPLASMOSIS**

**Pregunta de la Dra. Miceli:** *¿Han notado alguna diferencia en el área endémica "histórica" de histoplasmosis? ¿Se ven áreas nuevas de histoplasmosis? Si es así, ¿porqué creen que eso ha pasado? ¿En qué población están viendo histoplasmosis? Antes se veía histoplasmosis principalmente en pacientes con VIH, ¿sigue siendo ese el caso, ahora que hay más tratamientos para el VIH? ¿O se ve más en pacientes con trasplante de órgano sólido, u oncohematológicos? ¿O por exposición laboral en inmunocompetente, o en pacientes con enfermedades autoinmunes que están en tratamiento con inmunodepresores? ¿Cuál es su experiencia en este tema?*

**Respuesta de un participante latinoamericano:** En una clínica privada de Buenos Aires no estamos viendo casos de histoplasmosis en VIH, sino que nuestra población es mayormente de trasplantados renales.

**Experiencia de la Dra. Miceli:** En Michigan, que es zona endémica de histoplasmosis, muchos de los pacientes viven en zonas alejadas de la ciudad. Están expuestos a zonas rurales, cerca de lagos o que hacen mucha actividad en zonas de bosques.

- Aunque los pacientes inmunodeprimidos tienen un mayor riesgo, si la carga de exposición es muy alta, también vemos que los pacientes inmunocompetentes desarrollan histoplasmosis.
- Prácticamente no vemos pacientes con VIH con histoplasmosis. En los últimos años, yo no he visto ninguno.
- Más que nada lo que se ve es histoplasmosis en pacientes que tienen exposición laboral (jardineros, los que limpian piletas de natación, los que limpian hojas y ramas), esos pacientes son los que presentan enfermedad pulmonar.
- En los trasplantados vemos más enfermedad diseminada.

**Pregunta de un participante latinoamericano:**

*¿Cuán útil es el teste del antígeno urinario por lateral flow en la población trasplantada?*

**Discusión (de parte de la Dra. Miceli)**

- La mayoría de los trabajos antígeno urinario por *lateral flow* fueron hechos en Latinoamérica y son en pacientes con VIH, la mayoría con enfermedad probada y diseminada. En esta población la sensibilidad y la especificidad fueron ambas muy altas, ambas casi 96%.<sup>1</sup>
- El mismo test fue hecho en Estados Unidos, un trabajo multicéntrico, incluyeron una gran diversidad de pacientes, y tanto pacientes con diagnóstico probable como ya definitivo.
- La especificidad fue muy alta (cerca de 95%), y la sensibilidad fue mucho más baja (alrededor de 79%)<sup>2</sup>.
- En este estudio no había pacientes con VIH.
- Es muy probable que estos resultados se deban a que la carga fúngica de los pacientes estudiados en América Latina es muy alta:
  - Pacientes con HIV eran severamente inmunosuprimidos y todos tenían enfermedad diagnosticada o diseminada, probablemente con mucha carga de histoplasmosis. Así que es muy probable que la sensibilidad del test sea mayor por esa razón.
  - Mientras que el otro estudio incluyó pacientes con trasplante de órgano sólido e inmunocompetentes, con una mezcla de infección probable y definitiva, muy probable que tuvieran una carga fúngica más baja y que eso haga con que la sensibilidad sea más baja.
  - En Estados Unidos no se usa el *lateral flow* pues la prueba de antígeno está disponible, se la hace en laboratorio de referencia, y la sensibilidad y la especificidad son muy altas.
  - Pero si no se tiene otra alternativa, y se usa el *lateral Flow*, se consigue capturar el 79% de los pacientes con histoplasmosis.

**Pregunta de un participante latinoamericano:** *¿Cuál es la técnica que usan para analizar el antígeno de la histoplasmosis?*

**Respuesta de la Dra. Miceli:** La técnica es la EIA (enzyme-linked immunoassay) y se hace en suero y en orina.

## **COCCIDIOIDOMICOSIS:**

**Pregunta de la Dra. Miceli:** *Me gustaría saber en su experiencia, cuál es el espectro de la enfermedad, si es más en sistema nervioso central o en otras localizaciones, si hay actualmente un incremento en la cantidad de cocci y en qué tipo de población está ocurriendo; si la población de pacientes con VIH es todavía la principal población afectada o si hay un cambio en la población afectada, o en la demografía, si se ve más en trasplante de órgano sólido o en exposición laboral en inmunocompetente, y en qué zonas geográficas está ocurriendo.*

### **Respuesta de un participante latinoamericano:**

- En Córdoba (Argentina), se ha reportado (2018-2019) un paciente con lesión cutánea en la cara. En el Hospital de Clínicas de Buenos Aires no se han visto nuevos casos de coccidioidomycosis.
- Córdoba no era zona endémica, ¿tal vez el paciente vivió o trabajó en otra zona del noroeste de Argentina?

### **Experiencia de la Dra. Miceli:**

- Michigan no es zona endémica de coccidioidomycosis pero debido a la migración interna tenemos pacientes de zonas endémicas como California y Arizona. Vienen después de años con reactivación en localizaciones poco comunes, como por ejemplo un paciente con osteomielitis en la cadera por coccidioidomycosis, diagnosticado por biopsia.

## **PARACOCCIDIOIDOMICOSIS**

**Pregunta de la Dra. Miceli:** *Paracocci es una infección de la que no se está muy concientizado, por lo general, no se incluye en el diagnóstico diferencial. Me gustaría saber cuál es la experiencia de Uds. con paracoccidioidomycosis, si está en el radar de los infectólogos o médicos generales, o si los casos que han visto son casos crónicos de muchos años y el paciente nunca fue diagnosticado. Y si es así, que se puede hacer para cambiar esta situación.*

### **Respuesta de un participante latinoamericano:**

- En Buenos Aires, en el CEMIC, no se ve típicamente paracoccidioidomycosis.
- Sigue siendo una enfermedad que llega a Buenos Aires desde áreas endémicas.
- En el Hospital de Clínicas de Buenos Aires tenemos en los últimos años un 5% de pacientes provenientes de áreas no endémicas.
- Por lo general la infección es casi 50% multifocal y se ve en pacientes que llegan del interior del país.
- En el último año hemos visto infección simultánea de paracoccidioidomycosis con leishmania.

**Experiencia de la Dra. Miceli:** Personalmente me acuerdo de haber visto un solo caso de paracoccidioidomycosis. Este paciente era de Corrientes (Argentina), y hacía años que trataban de diagnosticarlo pensando que era cualquier otra cosa menos paracoccidioidomycosis. Finalmente en Corrientes hicieron una biopsia y se diagnosticó paracoccidioidomycosis, pero ya tenía el diagnóstico cuando llegó a Buenos Aires para tratamiento.

**Pregunta de la Dra. Miceli:** *¿Los pacientes vienen con o sin diagnóstico hecho de paracoccidioidomicosis? Y el tema de tratamiento, ¿se les da itraconazol y el paciente se vuelve a su lugar de origen? ¿Pueden continuar con el tratamiento o es un problema el acceso a la medicación? ¿Cuál es la disponibilidad del itraconazol, cápsulas o solución líquida?*

**Respuesta de un participante latinoamericano:**

- Vienen sin diagnóstico y se diagnostica en Buenos Aires.
- Por lo general se vuelven a su lugar de origen, por ser más económico, y continúan el tratamiento.
- Se usa el itraconazol en cápsulas.

**Pregunta de la Dra. Miceli:** *¿Tienen acceso al SUBA itraconazol?*

**Respuesta de un participante latinoamericano:**

- No hay acceso al SUBA itraconazol debido a su costo.

**Experiencia de la Dra. Miceli:** En Estados Unidos tampoco se usa el SUBA itraconazol pues su precio es muy alto. Sólo si el seguro lo cubre y, en casos en que la absorción es un problema, se le puede dar.

## **Infecciones fúngicas invasivas (IFIs) ASOCIADAS A COVID**

**Pregunta de la Dra. Miceli:** *Con respecto a las enfermedades asociadas al COVID-19, ahora que el COVID-19 está más manejable, que hay más personas vacunadas. En un momento surgió que las enfermedades fúngicas eran muy comunes con el COVID-19. No fue la experiencia que tuvimos en el hospital aquí en Michigan. Pero sabemos que aspergilosis asociadas a COVID es una entidad nueva. También se observó la experiencia en India, con todos los casos de mucormicosis y COVID 19, ¿fue el caso para Uds? ¿Vieron resurgir las enfermedades fúngicas en pacientes con COVID, fue un problema para Uds. o no?*

**Respuesta de un participante latinoamericano**

- En Argentina vimos COVID con *candidiasis*, *aspergilosis* (durante la primera ola fundamentalmente) y 1 solo caso de *mucormicosis*.

**Pregunta de la Dra. Miceli:** *Me gustaría saber si han visto algo de fusariosis en pacientes con COVID-19. ¿O si la incidencia de *Fusarium* es la misma que la anterior al COVID-19?*

**Respuesta de un participante latinoamericano:**

- En Argentina *fusarium* se ve solo en pacientes oncomatológicos o trasplantados de médula.

**Experiencia de la Dra. Miceli**

- En Michigan, no he visto ningún caso de *Fusarium* spp. asociado a COVID-19. He visto aspergilosis asociada a COVID-19 y no necesariamente concomitante con COVID-19. Muchas veces el COVID-19 ya se había resuelto y después de 2 a 3 semanas el paciente desarrolló la aspergilosis.

- Mucormicosis relacionada con COVID-19 no se ha visto en el hospital en Michigan, pero por supuesto hay muchos casos de candidiasis/candidemia y sí he visto algunos casos de neumonía por Pneumocystis (PCP) y criptococosis relacionados con COVID-19.
- Mi experiencia fue que se ve más candidemia relacionados a COVID-19 en pacientes en unidad coronaria o cuidados intensivos. Eso puede ser debido a que esos pacientes tienen más catéteres, están internados por más tiempo, así que el factor de riesgo es alto para candidiasis, más allá del COVID-19.

## **INFECCIONES FÚNGICAS EN HUÉSPEDES INMUNOCOMPROMETIDOS**

**Pregunta de la Dra. Miceli:** *¿Cuál es la experiencia de Uds. con pacientes no inmunocomprometidos y que desarrollan infecciones fúngicas? Hay alguna tendencia que se puede observar? ¿Hay más pacientes que, sin ningún factor de riesgo, desarrollan mucormicosis de los senos paranasales, como en pacientes con diabetes o que estén en algún otro agente inmunosupresor, pacientes que no se entiende por qué han desarrollado las infecciones?*

### **Respuesta de un participante latinoamericano:**

- En Buenos Aires, Argentina, en pacientes no HIV, pero que tienen enfermedades autoinmunes, se ve un aumento de criptococosis e histoplasmosis.
- En pacientes con diabetes es que se ha visto más criptococosis.
- En pacientes con diálisis no se ve tanta enfermedad fúngica.
- A pesar de no ser muy frecuente, los pacientes en diálisis están más predispuestos a tener criptococosis.

**Experiencia de la Dra. Miceli:** He visto en Michigan, en el último año, 3 o 4 pacientes que no se ha podido identificar por qué tenían mucormicosis con infección severa de los senos paranasales, y que incluso requirieron cirugía reconstructiva masiva. Se les hicieron todos los estudios, incluso genéticos, y no se pudo encontrar la razón por la cual tuvieron mucormicosis.

## **PROFILAXIS DE LA ASPERGILOSIS PULMONAR ASOCIADA A COVID-19**

**Pregunta de un participante latinoamericano a la Dra. Miceli:** *¿Qué opinión tiene de la profilaxis primaria para aspergilosis en pacientes críticos con COVID-19, sabiendo que al momento hay pocos estudios que mostraron una tendencia a la disminución de la prevalencia?*

### **Experiencia de la Dra. Miceli:**

- En realidad, ¿cómo decidir a quiénes se va a hacer profilaxis? Creo que más que nada es estar alerta, hacer diagnóstico temprano.
- Que yo sepa no se está haciendo profilaxis primaria y me parece que es un poco difícil determinar que pacientes se beneficiarían de una estrategia como esa.
- Hay un par de estudios que se están llevando a cabo para saber si haciendo algún tipo de *screening*, como las estrategias que se hacen en los trasplantes de médula ósea con el galactomanano, se puede tratar de diagnosticar de forma temprana.
- El problema con estos estudios es que, para el momento que se están llevando a cabo, la incidencia de COVID-19 está bajando y la población que desarrolla COVID-19 no es la

misma que desarrollaba COVID-19 y terminaba en la terapia intensiva al principio de la pandemia.

- Entonces va a ser muy difícil establecer parámetros para ver quien se puede beneficiar de estrategias como esa.

## DOCUMENTANDO ORGANISMOS RESISTENTES

**Pregunta de un participante latinoamericano:** *Estamos en alerta y en Argentina no tenemos *Cándida auris*. Por qué piensas que sucede esto, ¿por qué no la tenemos en el país?*

### Respuesta de la Dra. Miceli:

- En Michigan, nosotros tampoco tenemos *Cándida auris*, pero la pregunta es: ¿estamos buscando *Cándida auris*, estamos hisopando a todos los que vienen al hospital? La respuesta es no. Y no se puede saber si hay, o no, si no se está buscando. Eso pasa con otros patógenos, que decimos que no los tenemos. Pero, ¿los estamos buscando realmente?
- Lo más probable es que no se busque porque no tienen una implicancia clínica o porque no hemos visto pacientes con esa infección.
- Nosotros decimos que no tenemos *Aspergillus* resistente a voriconazol, o a azoles, pero en realidad no chequeamos para resistencia a todos los *Aspergillus* que crecen.
- Algunos testeamos y han sido negativos, no lo sé si en el ambiente no tenemos *Aspergillus* resistente o si hay pacientes en los que no logramos a hacer diagnóstico microbiológico y que no responden a azoles. Eso nunca lo vamos a saber.
- Así que es cuestión de vigilancia y de cuando eso se torna un problema clínico identificable.

### Referencias:

1. Cáceres DH, Gómez BL, Tobón ÁM, et al. Validation and concordance analysis of a new lateral flow assay for detection of *Histoplasma* antigen in urine. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(10):799.
2. Abdallah W, Myint T, LaRue R, et al. Diagnosis of histoplasmosis using the MVista *Histoplasma* galactomannan antigen qualitative lateral flow-based immunoassay: a multicenter study. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(9):ofab454. Published 2021 Aug 31. doi:10.1093/ofid/ofab454