

VI Reunión Científica del Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC

Barcelona 17 Marzo 2017

Fusariosis en España: ¿Cuál es la situación actual?

Elena Perez Nadales



Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba
Universidad de Córdoba



MEDICAL MYCOLOGY

Hidden Killers: Human Fungal Infections

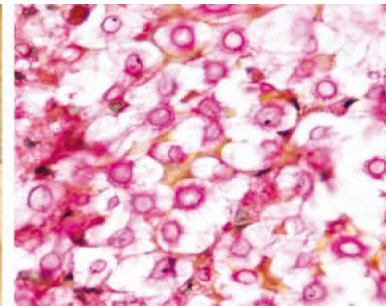
Gordon D. Brown,^{1*} David W. Denning,^{2*} Neil A. R. Gow,^{1*} Stuart M. Levitz,^{3*}
Mihai G. Netea,^{4*} Theodore C. White^{5*}



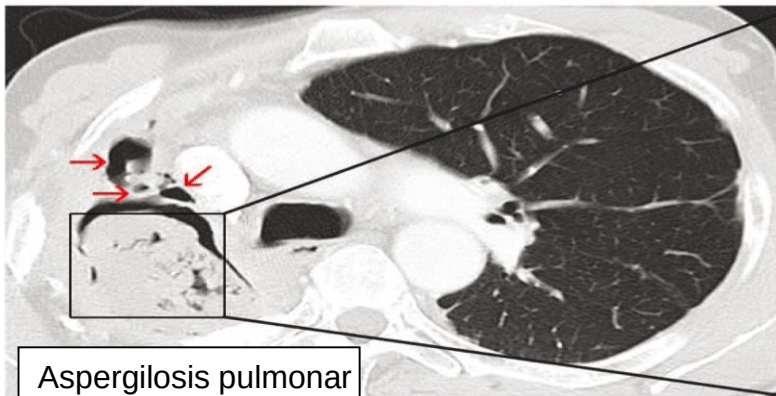
Candidiasis
mucocutánea crónica



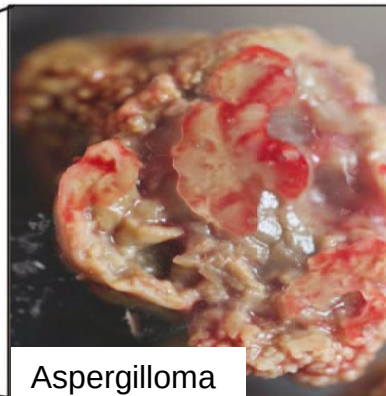
Cromoblastomicosis



Cerebelo paciente con HIV
(meningitis criptocócica)



Aspergilosis pulmonar



Aspergilloma

A nivel mundial mueren más personas por alguna de las 10 IFIs más relevantes que por tuberculosis o malaria

Table 1. Statistics of the 10 most significant invasive fungal infections.

Disease (most common species)	Location	Estimated life-threatening infections/ year at that location*	Mortality rates (% in infected populations)*
Opportunistic invasive mycoses			
Aspergillosis (<i>Aspergillus fumigatus</i>)	Worldwide	>200,000	30–95
Candidiasis (<i>Candida albicans</i>)	Worldwide	>400,000	46–75
Cryptococcosis (<i>Cryptococcus neoformans</i>)	Worldwide	>1,000,000	20–70
Mucormycosis (<i>Rhizopus oryzae</i>)	Worldwide	>10,000	30–90
Pneumocystis (<i>Pneumocystis jirovecii</i>)	Worldwide	>400,000	20–80
Endemic dimorphic mycoses*†			
Blastomycosis (<i>Blastomyces dermatitidis</i>)	Midwestern and Atlantic United States	~3,000	<2–68
Coccidioidomycosis (<i>Coccidioides immitis</i>)	Southwestern United States	~25,000	<1–70
Histoplasmosis (<i>Histoplasma capsulatum</i>)	Midwestern United States	~25,000	28–50
Paracoccidioidomycosis (<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>)	Brazil	~4,000	5–27
Penicilliosis (<i>Penicillium marneffei</i>)	Southeast Asia	>8,000	2–75

90%

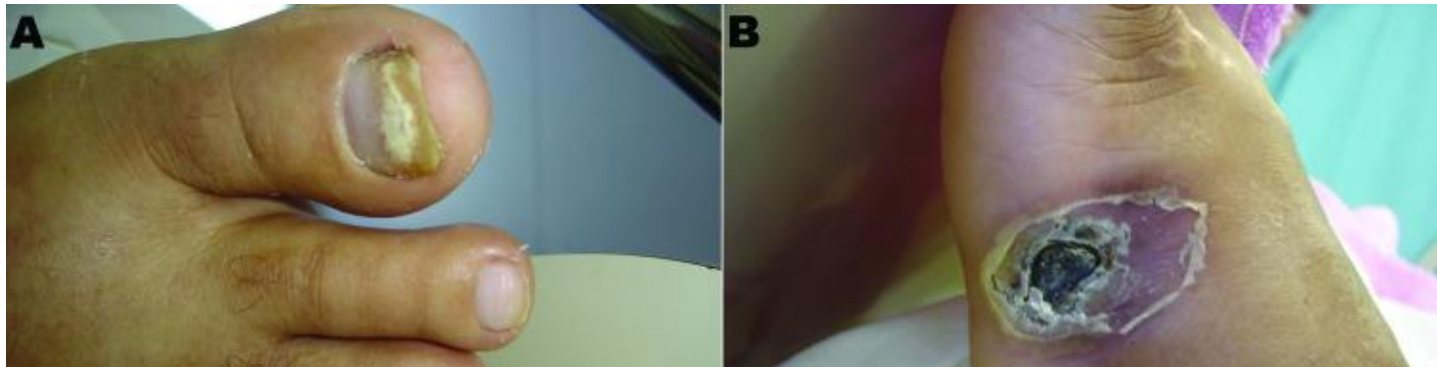
Brown *et al.*, Science Translational Medicine, 2012

Fusariosis invasora (IF): una micosis emergente



Lesiones en pacientes con fusariosis invasoras. Universidad Federal de Río de Janeiro, Brasil
2000–2010. Nucci et al., (2013) Emerg Infect Dis.

Fusariosis invasora (IF): una micosis emergente



- Pacientes inmunocomprometidos (neutropenia y leucemia aguda; TPH y EICH).
- Enfermedad generalmente invasora que se presenta como infección localizada o diseminada.
- Agentes etiológicos más comunes: complejos de especies (SC) de *F. solani* y *F. oxysporum*.
- Las especies de *Fusarium* presentan CMI's muy altas frente a los agentes antifúngicos disponibles, incluidos los azoles de espectro extendido (voriconazol y posaconazol).
- El pronóstico de la IF en pacientes inmunocomprometidos ha mejorado en la última década (40 % tasa de supervivencia a los 90 días). Se ha especulado que esto podría estar relacionado con los cambios en las prácticas terapéuticas (menor uso de anfotericina B deoxicolato y mayor uso de voriconazol y terapia combinada).

Series epidemiológicas sobre fusariosis invasora (FI)

País	Stduy period	Number of centers	Number of IF cases		Referencia
Italia	1999-2003	18	15	IFIs in patients with hematologic malignancies:	Pagano et al., 2006 Haematología
EEUU	2001-2006 prospectivo	23	33	Invasive fungal infections in HCT	Kontoyiannis et al., 2010 Clin Infect Dis.
International (Francia, EEUU, UK)	1996-2002 retrospectivo	(Pfizer voriconazole clinical database, Institute Pateur)	73	Invasive Fusariosis Treated with Voriconazole	Lortholary et al, 2010 Antimicrobial Agents and Chemotherapy
Brasil	2007-2009 prospectivo	8	23	IFIs in HCT and patients with AML or myelodysplasia	Nucci et al, 2013 Clin Microbiol Infect
Brasil	2000-2010 restrospectivo	1	23	Increased Incidence of IF with Cutaneous Portal of Entry	Nucci et al., 2013. Emerg Infect Dis
International (Brasil, EEUU, Francia y otros)	1985-2001 2001-2011 retrospectivo	11 países (Brasil, EEUU,France FungiScope, Pfizer voriconazole clinical database)	233	Improvement in the outcome of invasive fusariosis in the last decade	Nucci et al, 2014 Clin Microbiol Infect
Europa (no España)	2007-2012 retrospectivo	7 países	76	ECMM survey on IF in Europe	Tortorano et al, 2014 Eur J Clin Microbiol Infect Dis.
EEUU y Canada	2004-2008 prospectivo		65	Treatment and outcomes of invasive fusariosis	Horn et al, 2014 Mycoses
Brasil	2007-2009 Caso/control prospectivo	8	25	Risk factors for invasive fusariosis in patients with AML and HCT	Garnica et al, 2015 Clin Infect Dis.

En Brasil se ha descrito un aumento de más del 10% en la incidencia de la FI en la década 2000-2010

[Emerg Infect Dis. 2013 Oct; 19\(10\): 1567–1572.](#)

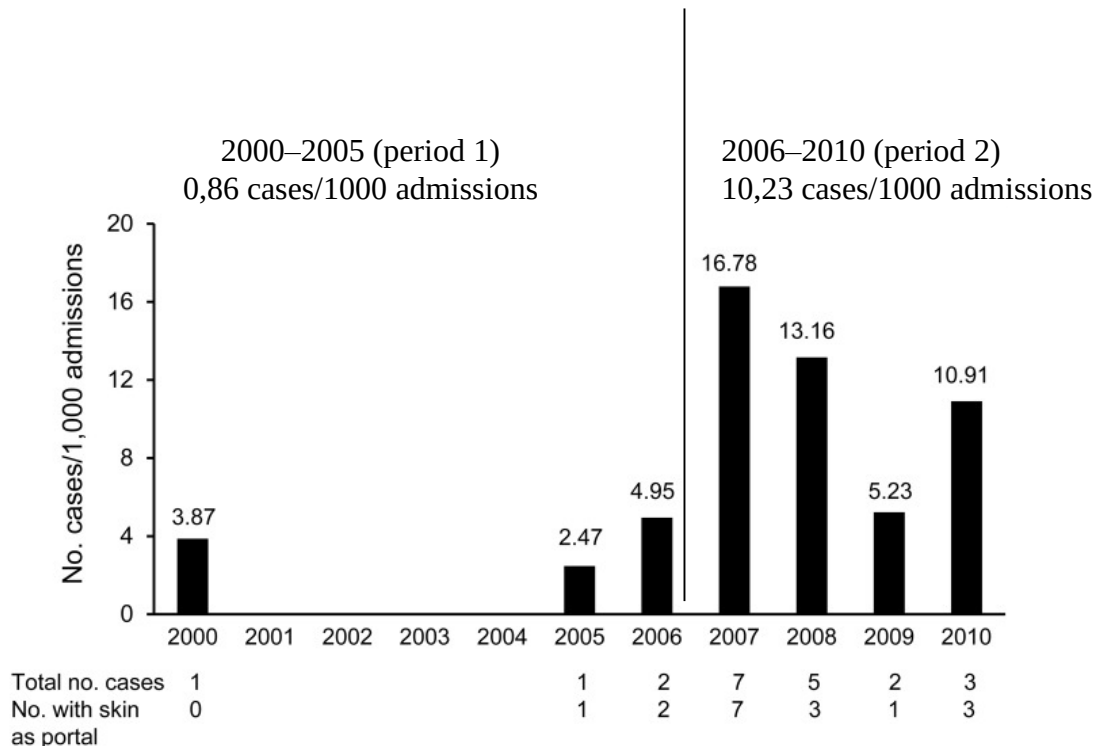
PMCID: PMC3810727

doi: [10.3201/eid1910.120847](#)

Increased Incidence of Invasive Fusariosis with Cutaneous Portal of Entry, Brazil

[Marcio Nucci](#), [Andrea G. Varon](#), [Marcia Garnica](#), [Tiyomi Akiti](#), [Gloria Barreiros](#), [Beatriz Moritz Trope](#), and [Simone A. Nouér](#)

Estudio retrospectivo: 1 centro, 23 pacientes con neoplasias hematológicas y HCT



Factores de riesgo para la FI

Risk Factors for Invasive Fusariosis • CID 2015:60 (15 March) • 875

Risk Factors for Invasive Fusariosis in Patients With Acute Myeloid Leukemia and in Hematopoietic Cell Transplant Recipients

Marcia Garnica,¹ Marcos Oliveira da Cunha,² Rodrigo Portugal,¹ Angelo Maiolino,¹ Arnaldo L. Colombo,³ and Marcio Nucci¹

Caso-control prospectivo (8 centros Brasil, 25 casos IF)		Factores de riesgo de FI	(HR, 95% CI)
237 pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) o mielodisplasia		Fumador activo	9,11 (2,04-40,71)
345 pacientes con trasplante allogénico	Fase postrasplante temprana (hasta el día 40)	Recibir globulina antitimocítica	22,77 (4,85-101,34)
		Hiperglucemia	5,17 (1,40-19,11)
		Centro 7	5,15 (1,66-15,97)
		LMA	4,38 (1,39-13,81)
	Fase postrasplante tardía (después del día 40)	Regimen de acondicionamiento no mieloablativo	35,08 (3,90-315,27)
		EICH grados III/IV	16,50 (2,67-102,28)
		IFI previa	10,65 (1,19-95,39)

El estado de neutropenia al final del tratamiento se asocia con una peor respuesta al tratamiento con voriconazol

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Oct. 2010, p. 4446–4450
0066-4804/10/\$12.00 doi:10.1128/AAC.00286-10
Copyright © 2010, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 54, No. 10

International Retrospective Analysis of 73 Cases of Invasive Fusariosis Treated with Voriconazole[▽]

Olivier Lortholary,^{1,2} Gaelle Obenga,¹ Pinaki Biswas,³ Denis Caillot,⁴ Elisabeth Chachaty,⁵
Anne-Lise Bienvenu,⁶ Muriel Cornet,⁷ John Greene,⁸ Raoul Herbrecht,⁹
Claire Lacroix,¹⁰ Frédéric Grenouillet,¹¹ Issam Raad,¹² Karine Sitbon,¹
Peter Troke,^{13*} and the French Mycoses Study Group†

TABLE 4. Comparisons of outcomes for invasive fusariosis cases treated with voriconazole

Comparison (statistical method) ^a	No. with clinical response/ total no. of patients (%)	<i>P</i> value
Male vs female (C)	21/48 (44) vs 13/25 (52)	NS ^b
Proven vs probable infection (C)	31/67 (46) vs 4/6 (67)	NS
Primary vs salvage/unknown therapy (C)	7/16 (44) vs 27/57 (47)	NS
Combination vs voriconazole alone/unknown (C)	6/13 (46) vs 28/60 (47)	NS
Voriconazole database vs NRCMA (C)	20/39 (51) vs 14/34 (41)	NS
Neutropenia (F)		≤0.03 ^c
Recent	17/47 (36)	
None	5/7 (71)	
Status unknown	12/19 (63)	
<i>Fusarium</i> species (F)		NS
<i>F. solani</i> complex	9/16 (56)	
<i>F. moniliforme</i> complex	2/8 (25)	
<i>F. proliferatum</i> complex	4/8 (50)	
<i>F. oxysporum</i> complex	6/7 (86)	
All other <i>Fusarium</i> spp.	13/34 (38)	

^a C, chi-square test; F, Fisher's exact test.

^b NS, not significant.

^c *P* value for outcome in patients with neutropenia versus patients without neutropenia or with neutropenia status unknown.

Factores asociados con la muerte a los 90 días

Clin Microbiol Infect. 2014 Jun;20(6):580-5. doi: 10.1111/1469-0691.12409. Epub 2013 Nov 18.

Improvement in the outcome of invasive fusariosis in the last decade.

Nucci M¹, Marr KA, Vehreschild MJ, de Souza CA, Velasco E, Cappellano P, Carlesse F, Queiroz-Telles F, Sheppard DC, Kindo A, Cesaro S, Hamerschlak N, Solza C, Heinz WJ, Schaller M, Atalla A, Arikan-Akdağlı S, Bertz H, Galvão Castro C Jr, Herbrecht R, Hoenigl M, Härter G, Hermansen NE, Josting A, Pagano L, Salles MJ, Mossad SB, Ogunc D, Pasqualotto AC, Araujo V, Troke PF, Lortholary O, Cornely OA, Anaissie E.

Retrospectivo, 11 países, 233 casos

90 d mortality (206 patients)

Variable	Unadjusted		Adjusted	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Haematological disease	5.70 (0.79–41.24)	0.08	5.26 (0.71–38.73)	0.11
Receipt of corticosteroids	2.21 (1.24–3.94)	0.007	2.11 (1.18–3.76)	0.01
Neutropenia at end of treatment	2.61 (1.52–4.46)	<0.001	2.70 (1.57–4.65)	<0.001
Disseminated disease	1.72 (0.90–3.26)	0.09	1.45 (0.72–2.94)	0.30
Primary treatment with deoxycholate amphotericin B ^a	1.75 (1.02–3.01)	0.04	1.83 (1.06–3.16)	0.03
Primary treatment with voriconazole ^a	0.61 (0.34–1.11)	0.09	0.77 (0.38–1.55)	0.47

HR, hazard ratio.

a As a single agent. Neither lipid amphotericin B (HR 0.67, 95% CI 0.27–1.69) or combination therapy (HR 1.20, 95% CI 0.63–2.28) was significant by univariate analysis.

Estudio epidemiológico europeo retrospectivo (76 casos)

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2014) 33:1623–1630

European Confederation of Medical Mycology (ECMM) epidemiological survey on invasive infections due to *Fusarium* species in Europe

Periodo de estudio:
2007 y 2012

Table 1 Contribution of different countries to the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) *Fusarium* Working Group

Country	Collected cases			
	Total	Disseminated infection		Localised infection
		Proven	Probable	
Czech/Slovak Republic	3	1	1	1
Greece	9	8	1	
Italy	46	20	14	12
Norway	3	2	1	
Serbia	10	10		
Sweden	3	3		
Turkey	2	2		
Total	76	46	17	13



Subdirección General de
Evaluación y Fomento de la
Investigación



Network (Thematic area):

Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI)
RETIC thematic area: Infectious Diseases

Programme title: Infections in Transplant Patients

Programme Leader: Dr. Jose María Aguado

Work package (WP4). Reduce the incidence and mortality of invasive fungal infections

Project title: Epidemiological and clinical characterization of invasive fusariosis in immunocompromised patients in the setting of an international multicenter study, with analysis of pathogen-specific mechanisms of pathogenicity (Fusarium Infections).



Análisis retrospectivo de 70 casos de fusariosis invasora en España

Objetivos:

Definir las características clínicas, la epidemiología y etiología de la fusariosis invasora en España en los últimos 15 años (2000-2015).

Fusariosis invasora (FI): aislamiento de *Fusarium* spp. a partir de cualquier material biológico estéril, como sangre o biopsia de piel, o a partir de secreciones respiratorias en pacientes con signos clínicos típicos, como fiebre y lesiones metastáticas de la piel.

Diseño del estudio: multicéntrico, nacional, retrospectivo.

Criterios de inclusión: episodios consecutivos de FI ocurridos entre Enero 2000 y Diciembre 2015, identificados mediante la revisión de las bases de datos hospitalarias (informes clínicos, programas de control de la infección e informes microbiológicos).

Criterios de exclusión: Casos de fusariosis superficiales (queratitis y onicomycosis).

Recogida de datos: cuaderno de Recogida de Datos electrónico (CRDe) hospedado por REIPI.

Infección diseminada *versus* localizada

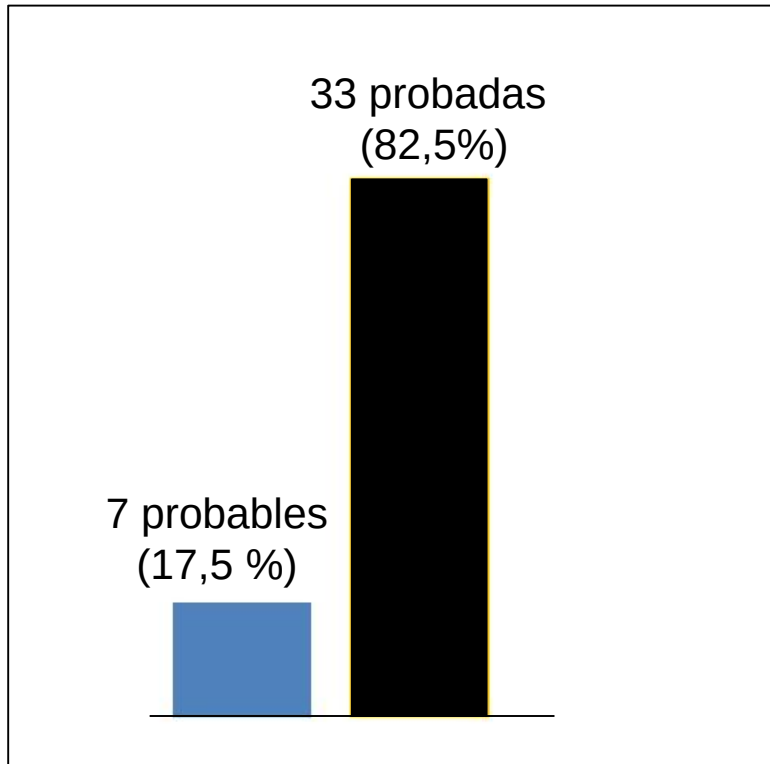
- ✓ FI localizada: afectación de un solo órgano.
- ✓ FI diseminada: afectación de dos o más órganos no contiguos.

Infección probada *versus* probable (criterios EORTC/MSG)

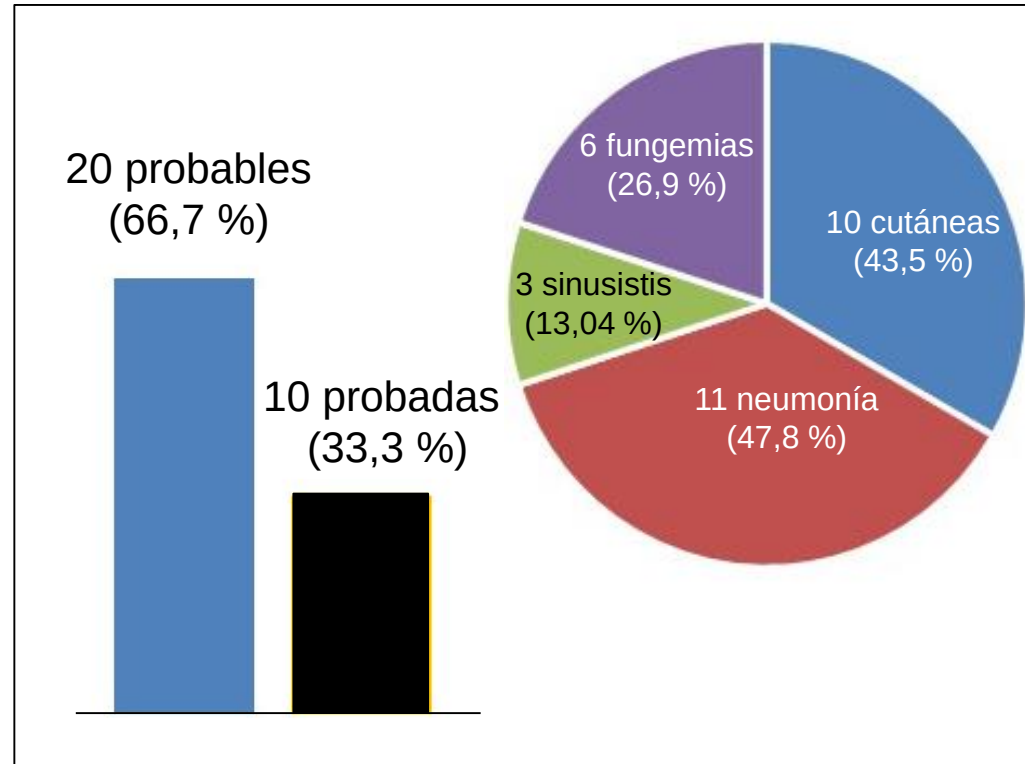
- ✓ FI probada: crecimiento de *Fusarium* spp. en cultivos de sangre u otro material estéril o histopatología que demuestre hifas invasoras en muestras de tejido.
- ✓ FI probable: crecimiento de *Fusarium* spp. a partir de secreciones respiratorias en pacientes con signos clínicos de infección pero sin confirmación histopatológica. Los pacientes con cultivos positivos a partir de lesiones de la piel (celulitis, nódulos) sin demostración histopatológica de invasión tisular también serán incluidos en esta categoría.

Resultados

Serie nacional de 70 casos de fusariosis invasora (FI)



**40 FI diseminadas
(57,1%)**



**30 FI localizadas
(42,9 %)**

Enfermedades de base y datos demográficos de 70 pacientes con FI

Parameter	n (%)
Demographic data	
Sex (Male)	40 (56,3)
Median age (IQR)	53 (32-67)
Clinical manifestations	
Fever	54 (76,1)
Skin lesions	39 (54,9)
Lung involvement	45 (63,4)
Sinusitis	9 (12,7)
Fungemia	22 (31,4)
Blindness	4 (5,6)
Concomitant infection	35 (50)
Bacterial	21 (30)
Fungal	9 (7,1)
Viral	5 (7,1)
Predisposing factors	
Neutropenia	45 (64,3)
ANC <500	38 (54,3)
ANC <100	33 (47,1)
Corticosteroids therapy	26 (37,1)
Diagnosis	
Culture	46 (65,7)
Culture and histopathology	17 (24,3)
Histopathology	2 (2,96)

Parameter	n (%)
Underlying conditions	
Haematologic malignancy	49 (70,0)
Acute myeloid leukemia	21 (30)
Acute lymphoid leukemia	9 (12,9)
Non-Hodgkin lymphoma	5 (7,1)
Aplastic anemia	4 (5,7)
Multiple myeloma	3 (4,3)
Myelodysplasia	3 (4,3)
Chronic lymphoid leukemia	2 (2,9)
Chronic myeloid leukemia	1 (1,4)
Hodgkin's disease	1 (1,4)
HCT	14 (20)
Allogeneic	9 (12,9)
Autologous	4 (5,7)
Cord blood haploidentical	1 (1,4)
Graft-versus-host disease, n = 9†	5 (7,1)
Acute	3 (4,3)
Chronic	2 (2,9)
Solid tumor	5 (7,1)
Solid organ transplantation	4 (5,7)
Other	11 (15,7)

HCT, haematopoietic cell transplant

†Allogeneic HCT recipients

Terapias antifúngicas administradas a 70 pacientes con FI

	n (%)
Monoterapia	47 (66,2)
Azoles	
Voriconazol	23 (32,9)
Posoconazol	1 (1,4)
Anfotericina B	
Anfotericina B liposomal	21 (30)
Anfotericina B complejo lipídico	1 (1,4)
Anfotericina B deoxicolato	1 (1,4)
Combined therapy	16 (22,5)
Anfotericina B liposomal y voriconazol	13 (18,6)
Anfotericina B liposomal y posoconazol	2 (2,8)
Anfotericina B complejo lipídico y voriconazol	1 (1,4)
Inactivo (equinocandinas y fluconazol)	3 (4,2)
Sin tratar	4 (5,6)

Resultados

Fusarium spp. aisladas de 70 pacientes con FI

<i>Fusarium</i> spp.	n (%)
<i>F. solani</i> SC	25 (35,7)
<i>F. oxysporum</i> SC	13 (18,6)
<i>Gibberella fujikuroi</i> SC	9 (12,8)
<i>F. proliferatum</i>	7 (10)
<i>F. verticilloides</i>	1 (1,4)
<i>F. fujikuroi</i>	1 (1,4)
<i>F. dimerum</i> SC	2 (2,9)
<i>F. brachygibbosum</i>	2 (2,8)
<i>Fusarium</i> spp.	19 (27,1)

Biologic material	n (%)
Blood	15 (21,4)
Skin	14 (20)
Blood and skin	10 (14,3)
Sinuses	8 (11,4)
Lung	5 (7,1)
Sinuses and skin	2 (2,9)
Skin and bone	1 (1,4)
Other	14 (20)

Desenlace clínico

	n (%)		
	Day 30	Day 60	Day 90
Alive	41 (58,6)	34 (48,6)	27 (38,6)
Alive, active infection	18 (25,7)	8 (11,4)	4 (5,7)
Alive, no evidence of infection	23 (32,9)	26 (37,1)	26 (37,1)
Dead, all causes	23 (32,9)	28 (40)	32 (45,7)
Dead, death caused by underlying disease	4 (5,7)	5 (7,1)	8 (11,4)
Dead, death due to fusariosis	17 (24,3)	20 (28,6)	21 (30,0)
Dead, death due to other cause	2 (2,9)	3 (4,3)	3 (4,3)
Missing outcome	6 (8,6)	8 (11,4)	8 (11,4)

Conclusiones

- Primer estudio con una serie nacional amplia de pacientes con fusariosis invasora en España.
- La mortalidad cruda a los 30 días fue del 32,9 % (45,7 % a los 90 días) y la mortalidad atribuible a FI del 24,3 % (30 % a los 90 días).
- Una alta proporción de casos fueron diagnosticados mediante cultivo positivo en sangre. Se ha sugerido que esta alta proporción está relacionada con la esporulación adventicia de *Fusarium* spp. en los tejidos del huésped.
- Las manifestaciones clínicas más comunes de la FI en esta cohorte incluyen fiebre, lesiones cutáneas y afectación pulmonar.
- La mayoría de los pacientes tenían neoplasias hematológicas como enfermedad de base o TPH.
- Este estudio confirma que la FI es una infección rara pero severa y que los complejos de *F. solani* y *F. oxysporum* son la causa etiológica mas frecuente de FI diseminada y localizada en nuestro país.

Agradecimientos

Investigadores de 19 centros españoles

Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, Córdoba
 Centro Nacional de Microbiología del ISCIII, Madrid
 Hospital Universitario Cruces, Bilbao
 Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona
 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander
 Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
 Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid
 Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla
 Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona
 Hospital Santa Creu i Sant Pau de Barcelona
 Hospital Universitari i Politècnic la Fe, Valencia
 Fundación Instituto Valenciano de Oncología (FIVO)
 Hospital Universitario General de Alicante
 Hospital Universitario Valme, Sevilla
 Hospital Gregorio Marañón, Madrid
 Hospital La Paz, Madrid
 Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
 Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza
 Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

Equipo coordinador:

- **Elena Pérez-Nadales, Julián Torre-Cisneros, Juanjo Castón Osorio y María José Linares Sicilia**, Hospital Universitario Reina Sofía/IMIBIC/UCO, Córdoba.
- **Marcio Nucci**, Hospital Universitario Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, Brasil.
- **Edson Abdala**, Instituto do Câncer del Hospital Das Clinicas de la Universidad de Sao Paulo, Brasil.
- **Ana Alastruey-Izquierdo**, Servicio de Micología del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid.