

Factores de Riesgo de Mortalidad en Pacientes Hematológicos con Aspergilosis Pulmonar en Clínica Médica Instituto de Previsión Social – Hospital Central. Año 2016 A 2018

Mortality Risk Factors in Hematological Patients with Pulmonary Aspergillosis at the Medical Clinic Instituto de Prevision Social - Hospital Central. Year 2016 to 2018

Fabiola Beatriz Rivaldi Montenegro¹ 

Roque Rafael Rodríguez Leiva¹ 

Jessica Gill Oliveira¹ 

Angélica María Jatchuk Luchuk¹ 

Mauricio Nicolas Barreto Ríos¹ 

Joel Iván López Mendoza¹ 

1- Hospital Nacional de Itagua, Departamento de Medicina Interna.
Seloque Modular X0. Itagua - Paraguay

Resumen

Introducción: Es una de las infecciones oportunistas de mayor impacto en el paciente con patologías hematooncológicas, su detección precoz y tratamiento oportuno impide su diseminación. **Objetivo:** Determinar factores de riesgo de mortalidad en pacientes hematológicos con aspergilosis pulmonar de pacientes internados en clínica médica en el Instituto de Previsión Social del Hospital Central durante 2016 a 2018. **Metodología:** Estudio observacional, descriptivo, transversal, se incluyó a pacientes con patologías hematooncológicas e infección por aspergillus internados por un periodo de tres años. **Resultados:** Se incluyó a 55 pacientes, con edad promedio de 57,2±19,5 años. El 36,3% con edades comprendidas entre 40 a 59 años. 52,8% fue sexo femenino. 56,3% presentó hipertensión arterial. 27,2% linfoma no Hodking. 34,5% se encontraba en fase de mantenimiento al momento del diagnóstico de aspergilosis pulmonar. Respecto al grado de neutropenia el 34,7% presentó neutropenia severa. El 83,6% fue diagnosticado a traves de TACAR y galactomanano. El tiempo de inicio de síntomas hasta el momento del diagnóstico en promedio de días fue de 12,4±4,7 días. 38,1% presentó esputo con aislamiento positivo. Del tratamiento antifúngicos el 78,2% recibió anfotericina B y 21,8% Voriconazol. En relación a la evolución clínica 50,9% fueron alta, el 25,45% requirieron de Unidad de cuidados intensivos, 23,6%obitaron.

Conclusión: Las aspergilosis pulmonar se presentó con predominio femenino, la mayoría se encontraba con neutropenia severa en fase de mantenimiento quimioterápico, dos tercios fue tratado con anfotericina B y la mitad fue dado de alta médica.

Palabras claves: Leucemia. Linfoma. Aspergilosis pulmonar. Voriconazol. Anfotericina B.

Abstract

Introduction: It is one of the opportunistic infections with the greatest impact on the patient with hemato-oncological pathologies, its early detection and timely treatment prevents its spread. **Objective:** To determine risk factors for mortality in hematological patients with pulmonary aspergillosis of patients hospitalized in a medical clinic at the Social Security Institute of the Central Hospital during 2016 to 2018. **Methodology:** Observational, descriptive, cross-sectional study included patients with hemato-oncological pathologies and infection by aspergillus hospitalized for a period of three years. **Results:** 55 patients were included, with an average age of 57.2 ± 19.5 years. 36.3% with ages between 40 to 59 years. 52.8% were female. 56.3% presented hypertension. 27.2% non-Hodking lymphoma. 34.5% were in the maintenance phase at the time of pulmonary aspergillosis diagnosis. Regarding the degree of neutropenia, 34.7% presented severe neutropenia. 83.6% were diagnosed through TACAR and galactomannan. Symptom onset time until diagnosis on average days was 12.4 ± 4.7 days. 38.1% presented sputum with positive isolation. Of the antifungal treatment, 78.2% received amphotericin B and 21.8% Voriconazole. In relation to the clinical evolution, 50.9% were high, 25.45% required an intensive care unit, 23.6% obliged. **Conclusion:** Pulmonary aspergillosis presented with a female predominance, the majority were with severe neutropenia in the phase of chemotherapy maintenance, two thirds were treated with amphotericin B and half were discharged medically.

Key words: Leukemia. Lymphoma. Pulmonary aspergillosis. Voriconazole. Amphotericin B.

Fecha de recepción: 10/11/2020

Fecha de aceptación: 26/12/2020

Correspondencia:

Dr. Roque Rafael Rodríguez Leiva

Mail: roquerodriguez@gmail.com

Telefono: +595972 641 115

Introducción

Las infecciones fúngicas invasivas son denominadas actualmente como una de las principales causas de mortalidad por el desarrollo de infecciones en pacientes hematológicos, en su gran mayoría en los que fueron sometidos a neutropenia inducida por quimioterapia y sujetos expuestos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (1).

La invasión del tejido pulmonar frecuentemente es manifestada en pacientes inmunodeprimidos, estimando que un 90% de los que padecen de esta condición, fueron producto de administración de corticoides a grandes dosis y con antecedentes de haber percibido fármacos de tipo citotóxicos (2).

El número de afectados por estas infecciones fue aumentando a lo largo de estos 20 años, debido a que la esperanza de vida ha incrementado, consecuencia de la existencia

de pacientes inmunodeprimidos y al desarrollo de drogas nuevas antifúngicas e inmunosupresoras (3,4).

El desarrollo de estas infecciones, son motivos de graves complicaciones a la par de obligar a que los días de hospitalización sean más extendidos, aumentando los costos de terapia médica, posponiendo la iniciación de nuevos ciclos de quimioterapia y dejando expuestos a los pacientes a niveles de toxicidad e interacciones frecuentes por la utilización de antifúngicos, tiene un impacto considerable sobre en el pronóstico de la enfermedad base (5,6).

La detección de los síntomas de esta es aun inexacta, por lo que es necesario reconocer y explorar las distintas herramientas para llegar por lo menos a un diagnóstico precoz (7).

El *aspergillus* es un hongo filamentoso que se encuentra distribuido en el medio ambiente, las especies involucradas en las infecciones en un 85% son la de tipo niger, terreus y otros (8,9).

Las formas de presentación clínica incluyen la infección crónica en forma de la aspergilosis cavitaria crónica, aspergiloma, fibrosis crónica, la invasiva pulmonar, subaguda y la presentación traqueo bronquial (10).

La forma de presentación más grave es la pulmonar invasiva, relacionada a alta tasa de mortalidad en los pacientes inmunosuprimidos, el principal agente causal es el *aspergillus fumigatus*. La tasa de mortalidad oscila entre el 35 a 85% en la población vulnerable, como el inmunocompromiso, el tipo de quimioterápico utilizado y la forma de presentación clínica (11,12).

El mecanismo de contagio principal es por inhalación de las esporas, dispersas en el medio ambiente, de ahí la importancia de la bioseguridad sobre todo en los pacientes con el sistema inmunitario comprometido (13).

Dentro de los factores de riesgo para la afección de aspergilosis en la variedad invasiva se destacan: el inmunocompromiso primario, la presencia de SIDA, el desarrollo de neutropenia profunda y prolongada, enfermedades hemato oncológicas, alcoholismo, hepatopatías y el tratamiento activo con inmunosupresores (14,15).

Los pacientes neutropénicos tienen un riesgo de 2% de contraer aspergilosis en las primeras 3 semanas de tratamiento y aumenta al 5% en las etapas siguientes. Las manifestaciones clínicas son solapadas en el paciente con inmunocompromiso entre los síntomas se presenta tos, en ocasiones expectoración y disnea (16).

Dentro de los métodos diagnósticos ante la sospecha de aspergilosis se encuentran el antígeno galactomanano, en la radiografía de tórax se observan infiltrados en bases, presencia de cavidades y signos inespecíficos, en la tomografía de tórax se pueden observar nódulos rodeados de un halo, lesiones muy sugerentes de este tipo de infecciones, el diagnóstico definitivo se realiza a través de los cultivos positivos en las muestras de tejido pulmonar (17,18).

Debido a la dificultad en el diagnóstico definitivo se establecieron criterios diagnósticos y se clasificaron en infección probada, probable o posible. Los criterios diagnósticos son: a) neutropenia reciente menor a 500 neutrófilos absolutos, uso prolongado de corticoides, trasplante de medula ósea, tratamiento con inmunosupresores b) presentación clínica + imagen radiológica c) diagnostico histológica o microbiológica (19).

El tratamiento se debe realizar lo más precoz posible, y mantenerlo hasta la desaparición clínica, microbiológica y radiológica. De forma clásica se ha utilizado la anfotericina B, pero en estudios se ha observado que aumenta la mortalidad por su alta toxicidad renal, el fármaco de elección actualmente es el voriconazol (20).

Materiales y Métodos

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de corte transversal. Pacientes con patologías hemato oncológicas con diagnóstico de aspergilosis pulmonar, internados en el servicio de clínica medica del Hospital Central en el Instituto de Previsión Social del año 2016 a 2018.

Para la selección de los casos se procedió a la revisión de las epicrisis registrando a todos los pacientes con el diagnóstico de egreso de aspergilosis pulmonar, con el registro de los mismos se procedió a la búsqueda de las variables de interés a través del registro informático de la ficha clínica de cada paciente almacenados en el Sistema Hospitalario Integrado SIH.

Como fuente de recolección de los datos se utilizó las epicrisis para la elaboración de la lista de casos con la patología de interés, con los registros de los pacientes se accedió a las fichas clínicas electrónicas almacenadas en el sistema integrado hospitalario SIH, recabando las variables propuestas en este estudio.

Para la recolección de datos se utilizó una ficha de datos confeccionada en base a los objetivos propuestos con las variables de interés (Anexo 1), edad, sexo, diagnostico hemato oncológico, fase de tratamiento quimioterápico, grados de neutropenia, métodos diagnósticos utilizados, cultivos, tratamiento, evolución clínica.

Para la recolección de los datos se solicitó autorización al jefe de servicio de clínica médica (Anexo 2), se revisaron la epicrisis correspondiente a los años 2016 a 2018 y se elaboró a partir de ellas una lista con los casos de interés, con los registros de los pacientes se accedió a la ficha clínica de los pacientes que fueron internados en el servicio de clínica médica a través del sistema integrado SIH

Los datos fueron procesados en Excel 2010 y presentados en gráficos en forma descriptiva utilizando frecuencias, porcentajes, promedios y desvío estándar.

En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los datos por parte del investigador. El protocolo de estudio fue previamente aprobado por el equipo de tutores temáticos de Educación Médica y Dirección de Posgrado. Se contó con la autorización del Jefe del Servicio de Clínica Médica. Además, fue aprobado por los tutores metodológicos; y por el Comité de Ética

Resultados

Se incluyó a un total de 55 pacientes con diagnóstico aspergilosis pulmonar, con una edad promedio de $57,2 \pm 19,5$ años. El 36,3% con edades comprendidas entre 40 a 59 años. El 52,8% fue de sexo femenino (Tabla 1)

De las comorbilidades el 56,3% presentó hipertensión arterial (Tabla 2). De los pacientes con aspergilosis el 27,2% fue linfoma no Hodking (Grafico 1).

De los pacientes en tratamiento quimioterápico el 34,5% se encontraba en fase de mantenimiento al momento del diagnóstico de aspergilosis pulmonar (Gráfico 2).

Tabla 1. Datos demográficos de pacientes con diagnóstico de aspergilosis pulmonar. Servicio de clínica médica. Instituto de Previsión Social – Hospital Central. Año 2016 - 2018. N=55

Datos demográficos	N= 55	%
Edad agrupada		
20 – 39 años	11	20
40 – 49 años	20	36,3
60 – 79 años	17	30,9
80 – 89 años	5	9
> 90 años	2	4,1
Sexo		
Femenino	29	52,8
Masculino	26	47,2

Tabla 2. Comorbilidades de pacientes con diagnóstico de aspergilosis pulmonar. Servicio de clínica médica. Instituto de Previsión Social – Hospital Central. Año 2016 - 2018.

Comorbilidad	N= 55	%
Hipertensión	31	56,3%
Diabetes	10	18,1%
EPOC	12	21,8%
Cardiopatía	14	25,4%

Gráfico 1. Diagnóstico hemato oncológico de pacientes con diagnóstico de aspergilosis pulmonar. Servicio de clínica médica. Instituto de Previsión Social – Hospital Central. Año 2016 - 2018. N= 55

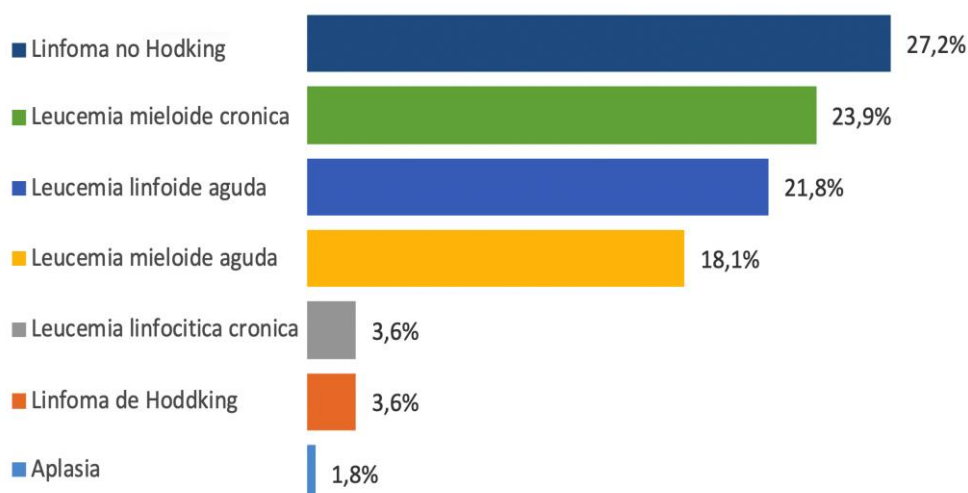
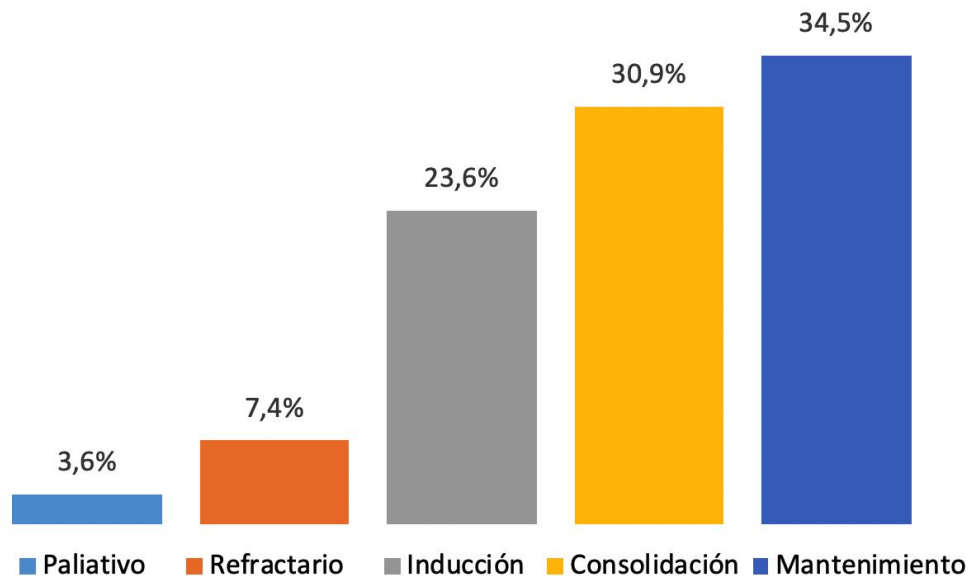
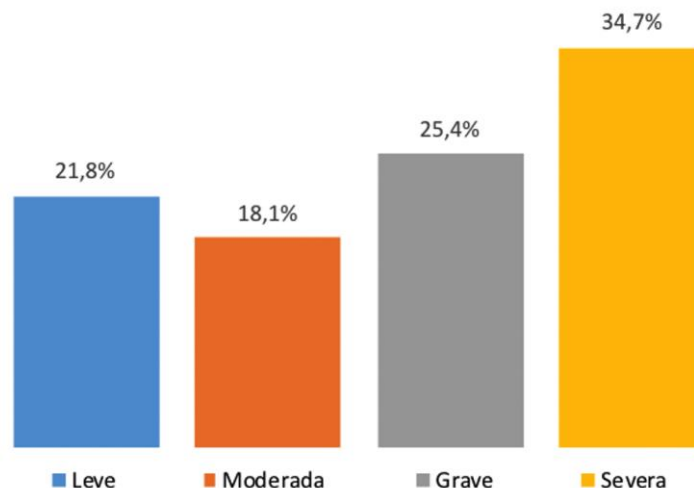


Gráfico 2. Fase de tratamiento quimioterápico de pacientes con diagnóstico de aspergilosis pulmonar. Servicio de clínica médica. Instituto de Previsión Social – Hospital Central. Año 2016 - 2018. N= 55



En cuanto al grado de neutropenia el 34,7% presentó neutropenia severa con valores menores a 200 neutrófilos absolutos (Gráfico 3).

Gráfico 3. Grado de neutropenia de pacientes con diagnóstico de aspergilosis pulmonar. Servicio de clínica médica. Instituto de Previsión Social – Hospital Central. Año 2016 - 2018. N= 55



El 83,6% fue diagnosticado a través de la TACAR y galactomanano y el 16,4% por medio de TACAR solamente.

El tiempo de inicio de síntomas hasta el momento de diagnóstico el promedio de días fue de $12,4 \pm 4,7$ días. De los casos el 38,1% presentó esputo con aislamiento positivo.

Del tratamiento antifúngicos el 78,2% recibió anfotericina B y 21,8% voriconazol.

En cuanto a la evolución clínica el 50,9% fue dado de alta, 23,6% correspondió a óbito y 25,4% requirieron de UTI.

Discusión

En este estudio se incluyó a un total de 55 pacientes con diagnóstico aspergilosis pulmonar, con una edad promedio de $57,2 \pm 19,5$ años. El 36,3% con edades comprendidas entre 40 a 59 años. 52,8% fue de sexo femenino. Según el estudio publicado por Basseti et al. (4), la aspergilosis en los pacientes hematológicos se presentó en pacientes con una edad promedio de 52,5 años, edad ligeramente inferior a la población estudiada.

Entre los pacientes con aspergilosis pulmonar la enfermedad crónica prevalente fue en el 56,3% presentó hipertensión arterial. Al igual que el estudio realizado por Stull et al. (8), los pacientes en su mayoría presentaron hipertensión arterial en un 49,5%, seguido de diabetes mellitus en 20,1% de los casos, cifras similares a las encontradas en nuestro estudio.

De los pacientes con aspergilosis el 27,2% fue linfoma no Hodgking. Según el estudio realizado por Chatelon et al. (13), entre los pacientes con infecciones oportunistas como la aspergilosis pulmonar la enfermedad hematológica prevalente fue leucemia mieloide aguda en el 45,6%, estas cifras difieren de las encontradas en nuestro estudio, en donde la enfermedad prevalente fue el linfoma no Hodgking.

De los pacientes en tratamiento quimioterápico el 34,5% se encontraba en fase de mantenimiento al momento del diagnóstico de aspergilosis pulmonar. De ellos el grado de neutropenia el 34,7% presentó neutropenia severa con valores menores a 200 neutrófilos absolutos. Según el estudio publicado por Lahmer et al. (16), los pacientes con infecciones oportunistas se encontraban en tratamiento en fase de inducción en el 45,0% estas cifras difieren de las encontradas en nuestro estudio, en donde la infección fue prevalente en la etapa de mantenimiento.

En cuanto a los métodos diagnósticos el 83,6% fue diagnosticado a través de la TACAR y galactomanano. Al igual que el estudio realizado por Heng et al. (17), el método diagnóstico auxiliar más utilizado fue la combinación de tomografía axial computarizada, galactomanano y cultivo en el 89,0% estas cifras fueron similares a las encontradas en nuestro estudio con la diferencia de haber obtenido menor proporción de aislamientos en cultivos.

El tiempo de inicio de síntomas hasta el momento de diagnóstico el promedio de días fue de $12,4 \pm 4,7$ días. De los casos el 38,1% presentó esputo con aislamiento positivo. Según el estudio publicado por Rozaliyani et al. (15), el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico fue de 10 días, tiempo menor a los encontrados en nuestro estudio, y en el 67,8% los cultivos fueron positivos.

Del tratamiento antifúngicos el 78,2% recibió anfotericina B y 21,8% voriconazol. A diferencia del estudio realizado por Delsuc et al. (19), el tratamiento de elección fue voriconazol en el 86,7% de los pacientes, estas diferencias podrían deberse a la falta disponibilidad de la droga de elección.

Conclusión

La edad promedio de los pacientes con diagnóstico aspergilosis pulmonar fue de 57,2 años. De los cuales un tercio presentó edades comprendidas entre 40 a 59 años. Predominó el sexo femenino.

De las comorbilidades la mitad de los pacientes presentó hipertensión arterial.

En cuanto al diagnóstico hematológico un tercio fue linfoma no Hodgking.

De los pacientes en tratamiento quimioterápico en su mayoría se encontraba en fase de mantenimiento al momento del diagnóstico de aspergilosis pulmonar.

En cuanto al grado de neutropenia el casi la mitad presentó neutropenia severa con valores menores a 200 neutrófilos absolutos.

Dos tercios de los casos fueron diagnosticados a través de tomografía axial computarizada ampliada y galactomanano.

El promedio de días para el diagnóstico desde el inicio de los síntomas fue de 12,4± 4,7 días. De los casos un tercio presentó esputo con aislamiento positivo.

Del tratamiento antifúngicos dos tercios recibió anfotericina B.

En relación a la evolución clínica de la enfermedad, la mitad de los pacientes fueron dado de alta médica.

Referencias bibliográficas

1. Matthews H, Rohde H, Wichmann D, Kluge S. [Invasive pulmonary aspergillosis]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2019;144(17):1218-22.
2. Kimura S. Invasive aspergillosis in hematological patients. *Med Mycol J.* 2016;57(2):J77-88.
3. Aït-Ammar N, Levesque E, Murat JB, Imbert S, Foulet F, Dannaoui E, et al. *Aspergillus pseudodeflectus*: a new human pathogen in liver transplant patients. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):648. Doi: 10.1186/s12879-018-3527-5.
4. Bassetti M, Canelutti A, Righi E. Issues in the management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients in the intensive care unit: A role for isavuconazole. *IDCases.* 2018;12:7-9.
5. Huang L, He H, Jin J, Zhan Q. Is Balsa criteria suitable for the diagnosis of probable invasive pulmonary Aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease? A comparative study with EORTC/ MSG and ICU criteria. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):209. doi: 10.1186/s12879-017-2307-y.
6. Kontoyiannis DP, Selleslag D, Mullane K, Cornely OA, Hope W, Lortholary O, et al. Impact of unresolved neutropenia in patients with neutropenia and invasive aspergillosis: a post hoc analysis of the SECURE trial. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(3):757-63.
7. Hoenigl M, Prattes J, Neumeister P, Wölfler A, Krause R. Real-world challenges and unmet needs in the diagnosis and treatment of suspected invasive pulmonary aspergillosis in patients with haematological diseases: An illustrative case study. *Mycoses.* 2018;61(3):201-5.
8. Stull K, Esterberg E, Ajmera M, Candrilli S, Kitt TM, Spalding JR, et al. Use of Antifungals and Outcomes Among Inpatients at Risk of Invasive Aspergillosis or Mucormycosis in the USA: A Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther.* 2019;8(4):641-55
9. Jenks JD, Hoenigl M. Treatment of Aspergillosis. *J Fungi (Basel).* 2018;19;4(3). pii: E98. Doi: 10.3390/jof4030098.
10. van der Linden JW, Arendrup MC, Warris A, Lagrou K, Pelloux H, Hauser PM, et al. Prospective multicenter international surveillance of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Emerg. Infect. Dis.* 2015;21(6): 1041-4. Doi: 10.3201/eid2106.1407.
11. Shirani K, Poulsen AN, Hakamifard A. Nocardial brain abscess in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. *Adv Biomed Res.* 2015;4:185. Doi: 10.4103/2277-9175.164004

12. Bassetti M, Bouza E. Invasive mould infections in the ICU setting: complexities and solutions. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(suppl_1):i39-i47.
13. Chatelon J, Cortegiani A, Hammad E, Cassir N, Leone M. Choosing the Right Antifungal Agent in ICU Patients. *Adv Ther.* 2019 Dec;36(12):3308-20.
14. Budayanti NS, Suryawan K, Iswari IS, Sukrama DM. The Quality of Sputum Specimens as a Predictor of Isolated Bacteria From Patients With Lower Respiratory Tract Infections at a Tertiary Referral Hospital, Denpasar, Bali-Indonesia. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:64. Doi: 10.3389/fmed.2019.00064.
15. Rozaliyani A, Sedono R, Jusuf A, Rumende CM, Aniwidyaningsih W, Burhan E, et al. A novel diagnosis scoring model to predict invasive pulmonary aspergillosis in the intensive care unit. *Saudi Med J.* 2019;40(2):140-6.
16. Lahmer T, Neuenhahn M, Held J, Rasch S, Schmid RM, Huber W. Comparison of 1,3- β -d-glucan with galactomannan in serum and bronchoalveolar fluid for the detection of *Aspergillus* species in immunosuppressed mechanical ventilated critically ill patients. *J Crit Care.* 2016;36:259-64.
17. Heng SC, Morrissey O, Chen SC, Thursky K, Manser RL, Nation RL, et al. Utility of bronchoalveolar lavage fluid galactomannan alone or in combination with PCR for the diagnosis of invasive aspergillosis in adult hematology patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Microbiol.* 2015;41(1):124-34.
18. Kwizera R, Katende A, Teu A, Apolot D, Worodria W, Kirenga BJ, et al. Algorithm-aided diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis in low- and middle-income countries by use of a lateral flow device. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 6 de diciembre de 2019 [citado 16 de diciembre de 2019]; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03782-x>
19. Delsuc C, Cottureau A, Frealde E, Bienvenu AL, Dessein R, Jarraud S, et al. Putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease: a matched cohort study. *Crit Care.* 2015;19:421. Doi: 10.1186/s13054-015-1140-1.
20. Lahmer T, Rasch S, Schnappauf C, Beitz A, Schmid RM, Huber W. Comparison of serum galactomannan and 1,3-Beta-D-Glucan determination for early detection of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with hematological malignancies and septic shock. *Mycopathologia.* 2016;181(7-8):505-11

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

El presente estudio no ha recibido ayudas específicas provenientes de ninguna entidad.

Contribución de los autores

Los autores han participado de: a- Concesión de la idea, b- Diseño del estudio, c- Obtención, análisis y/o interpretación de los datos, d- Escritura del artículo o revisión crítica del contenido intelectual importante y e- Aprobación de la versión a ser publicada