

Capítulo 6 - Fusariosis

Dr. Juan Pablo Caeiro

Médico Infectólogo

Docente Universidad Nacional de Córdoba

Medical Director of HIV/ID Services at AltaMed

Los Ángeles, California, Estados Unidos.

Dr. Javier Afeltra

Médico Micólogo

Jefe de la Unidad de Parasitología

Unidad de Parasitología Hospital J.M. Ramos Mejía

Departamento de Microbiología Facultad de Medicina UBA

Prioridad crítica en la Clasificación de la Organización Mundial para la Salud.



Fusarium spp.

I. Introducción

El género *Fusarium* corresponde a hongos filamentosos ramificados tabicados hialinos que se encuentran en el suelo y pueden ser fitopatógenos. En el ser humano, producen un amplio espectro de enfermedades, incluidas las micotoxicosis, infecciones localizadas, infecciones invasoras o diseminadas^{1,2}.

La patología que produce está agrupada dentro de las hialohifomicosis, junto a las que generan hongos como *Acremonium* spp., *Scedosporium* spp., *Aspergillus* spp., *Paecilomyces* spp., *Penicillium* spp., entre otros^{1,2}.

Las especies de *Fusarium* también pueden causar enfermedades alérgicas, como sinusitis en individuos inmunocompetentes³, y micotoxicosis tras la ingestión de alimentos contaminados por especies de *Fusarium* productoras de toxinas⁴. Las especies de *Fusarium* también son importantes patógenos de plantas que causan diversas enfermedades en granos de cereales y ocasionalmente causan infecciones en animales.

La diversidad molecular de *Fusarium* es importante y la resistencia a los antifúngicos varía de acuerdo al género⁵. Recientemente se han realizado cambios de nomenclatura en *Aspergillus* y otros hifomicetos hialinos, incluyendo



Fusarium, por lo tanto la identificación precisa a nivel de especies de aislados clínicos de *Fusarium spp.* requiere secuenciamiento multigénico⁶. (Tabla 1)

Tabla 1. Resumen de los cambios de nomenclatura en hongos del género *Fusarium* de importancia clínica

Nombre Previo	Nombre actual	Enfermedad que produce
<i>Fusarium dimerum</i>	<i>Bisifusarium dimerum</i>	Queratitis, Infecciones Invasivas.
<i>Fusarium falciforme</i> , <i>Acremonium falciforme</i>	<i>Neocosmospora falciformis</i>	Queratitis, Infecciones Invasivas.
<i>Fusarium keratoplasticum</i>	<i>Neocosmospora keratoplastica</i>	Queratitis, Infecciones Invasivas.
<i>Fusarium lichenicola</i>	<i>Neocosmospora lichenicola</i>	Queratitis, Infecciones Invasivas.
<i>Fusarium petrophilum</i>	<i>Neocosmospora petrophila</i>	Queratitis, Infecciones Invasivas.
<i>Fusarium solani</i>	<i>Neocosmospora solani</i>	Queratitis, Infecciones Invasivas.

Adaptado de: Sarah E Kidd and others, Fungal Nomenclature: Managing Change is the Name of the Game, Open Forum Infectious Diseases, Volume 10, Issue 1, January 2023, ofac559,

II. Eco - epidemiología

Fusarium es un género de hongos de distribución universal, ubicuos y con gran importancia económica ya que son habituales fitopatógenos. Si bien es más frecuente en zonas tropicales, tiene amplia distribución mundial atribuida a su capacidad para crecer en gran número de sustratos y a su eficaz mecanismo de dispersión; el viento y la lluvia juegan un importante papel en su diseminación. Se ha demostrado que el aire puede llevar las esporas hasta 400 km de distancia⁷.



III. Fisiopatología

El género *Fusarium* produce enfermedad a través de¹:

1. La producción de micotoxinas y tricotexenos que pueden suprimir la respuesta inmune adaptativa humoral y celular
2. Capacidad de adherencia a biomateriales como lentes de contacto y catéteres
3. Aptitud para invadir tejidos mediante la producción de proteasas, elastasas y colagenasas.

A pesar de poseer todos estos factores de virulencia, necesita compromiso inmunológico del huésped para producir invasión e infección diseminada. La inmunidad innata, fagocitosis con lisis de conidias y fragmentos de hifas, es el principal mecanismo de control de este patógeno oportunista^{8,9}.

La puerta de entrada de las infecciones localizadas son las pequeñas lesiones producidas por traumatismos. Las infecciones sistémicas se pueden producir por la diseminación del microorganismo desde la puerta de entrada.

En pacientes inmunocomprometidos, *Fusarium* produce enfermedad invasora diseminada y, después de *Aspergillus*, es el segundo hongo filamentosos productor de infección fúngica invasora^{1,5,7}.

Los principales factores de riesgo de infección son los siguientes: enfermedades oncohematológicas y sus tratamientos; trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y de órganos sólidos; la neutropenia prolongada; el uso de altas dosis de esteroides; la enfermedad injerto contra hospedero; la linfopenia; y el uso de inmunosupresores. La incidencia de esta afección diseminada varía según el grupo de riesgo.

IV. Formas clínicas

La fusariosis se puede presentar de forma localizada o diseminada y es capaz de afectar cualquier órgano. Entre las manifestaciones clínicas más importantes se incluyen:

1. Queratitis: produce daño en la córnea a partir de traumatismos locales o por implantación traumática a partir de lentes de contacto contaminadas.



2. Endoftalmítis: en general, se observa como evolución natural de una queratitis y, con menor frecuencia, luego de una intervención quirúrgica.
3. Onicomícosis: es causante de onicomícosis por hongos no dermatofíticos. Afecta principalmente las uñas de los pies, produciendo onicomícosis proximal subungueal, onicomícosis blanco superficial y onicomícosis distal subungueal. La onicomícosis por *Fusarium* constituye la puerta de entrada para la infección diseminada en inmunocomprometidos.
4. Infección cutánea: en pacientes inmunocompetentes, suele provocar lesiones únicas y localizadas, debidas a implantación traumática. Afecta a la piel, pero puede extenderse a planos profundos y hueso por contigüidad. Produce nódulos, úlceras, paniculitis y micetomas de granos blancos. En pacientes inmunocomprometidos, las lesiones son múltiples, pueden ser dolorosas y a veces de tipo ectima gangrenoso, y son consecuencia de la diseminación hematogéna.
5. Enfermedad diseminada: ocurre en pacientes inmunocomprometidos, generalmente, con enfermedades oncohematológicas y, ocasionalmente, en grandes quemados. Cualquier órgano puede ser afectado, los más frecuentes son piel, pulmón y senos paranasales. La mortalidad reportada es del 60% al 80%.
6. Otras formas clínicas reportadas son la peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal, fungemia relacionada con catéteres, artritis, otitis y abscesos cerebrales.

V. Métodos diagnósticos

Los métodos directos, los que ponen en evidencia al agente causal, son los de elección para el diagnóstico microbiológico de las distintas formas clínicas de fusariosis.



Las muestras clínicas más frecuentemente utilizadas para aislar el hongo, incluyen el raspado de las lesiones cutáneas y ungüeales, biopsias de piel y hemocultivos. Se pueden utilizar también muestras obtenidas de lesiones cerradas, punción de senos paranasales, materiales respiratorios y lavado broncoalveolar. La posibilidad de obtención de estas muestras dependerá del estado clínico del paciente y de la presencia o ausencia de plaquetopenia que condiciona las muestras obtenidas por punción. De cualquier manera, incluso en hospederos neutropénicos de alto riesgo, la obtención de muestras de hemocultivos micológicos es fundamental para poder aislar y diagnosticar esta afección^{1,2,12}.

La observación de un micelio ramificado y tabicado en el examen microscópico directo, en fresco o con tinción de blanco calcoflúor en la histopatología, es similar a la de otras hialohifomicosis. Posteriormente, el cultivo permite la identificación del agente^{1,2,12}. En la biopsia, se puede observar esporulación adventicia en sangre y biopsias de tejido, esta presentación histopatológica no se observa en la aspergilosis.

En pacientes inmunocomprometidos de alto riesgo, es fundamental descartar la presencia de onicomicosis producida por *Fusarium* antes de la aparición de neutropenia. Durante el periodo de neutropenia, los hemocultivos con desarrollo fúngico deben considerarse relevantes y jerarquizarse.

El género *Fusarium* puede tener galactomananos en sus envolturas y, además, excretarlos en forma activa. Por ello, la determinación de galactomananos en suero puede producir reacciones positivas en la fusariosis diseminada. La presencia de galactomananos en muestras respiratorias no está adecuadamente estudiada por el momento¹³.

Para diagnóstico a nivel especies de *Fusarium* se sugiere la tipificación por secuenciamiento multi-locus (MLST). Una herramienta prometedora es la utilización del MALDI TOF MS para diagnóstico rápido y certero, esta última es una tecnología más económica y de más difusión¹⁵.



Tabla 2. Forma Clínica y diagnóstico de Fusariosis

	Manifestación Clínica	Procedimiento diagnóstico
Piel y Uñas	Pápulas eritematosas y nódulos, celulitis, lesiones necróticas, onicomicosis.	Escarificado. Biopsia de la lesión.
Neumonía	Insuficiencia respiratoria, dolor torácico, tos. Infiltrados alveolares inespecíficos, nódulos y cavidades.	Lavado broncoalveolar.
Sinusitis	Rinorrea, obstrucción, necrosis, celulitis periorbital o perinasal.	Endoscopía, lavado y biopsias.
Queratitis - Endoftalmitis	Inflamación con dolor.	Escarificado corneal, biopsias.
Fungemia e infección diseminada	Fiebre persistente, lesiones de piel, pulmón y senos.	Hemocultivos. Biopsia de lesiones, con esporulación en la adventicia de los vasos sanguíneos. Galactomanano.

V. Tratamiento

Es importante conocer el género de *Fusarium* para asociarlo a susceptibilidad a antifúngicos. Aunque aún no se ha establecido una correlación clara entre la Concentración Inhibitoria Mínima y la respuesta clínica^{15,16}. A pesar de estas discrepancias, se recomiendan las pruebas de sensibilidad antifúngica para guiar la elección del tratamiento antifúngico¹⁷.

La evidencia en cuanto al tratamiento surge de casos reportados y estudios observacionales. Los fármacos más efectivos son voriconazol, formulaciones lipídicas de anfotericina B y posaconazol. Es recomendable lograr la reconstitución inmunológica y, como tratamiento, se recomienda voriconazol o anfotericina b lipídica¹². El posaconazol es reservado para terapia de rescate.

Izavuconazol: podría tener un efecto beneficioso en personas con fusario-



sis. Debido a la baja frecuencia de la infección, no existen estudios comparativos randomizados para evaluar el tratamiento de la fusariosis¹⁸.

La infección localizada se beneficia de desbridamiento local del área y terapia antimicótica sistémica.

Queratitis

El tratamiento de la queratitis por *Fusarium* es dificultoso por la poca penetración de antimicóticos a la córnea. El fármaco local más usado es natamicina, que se administra cada hora durante el día y cada dos horas por la noche. Algunos expertos recomiendan combinarlo con terapia sistémica. Probablemente una terapia multimodal sea lo más apropiado¹⁹.

Endoftalmitis

La endoftalmitis fúngica puede ser exógena o endógena por diseminación hematógena. La terapia consiste en cirugía con remoción de cualquier cuerpo extraño y voriconazol tópico y sistémico¹⁹.

Onicomycosis

La terapia de la onicomycosis por *Fusarium* es complicada por la escasa respuesta y por la asociación frecuente a enfermedad sistémica en pacientes inmunocomprometidos⁵. En pacientes inmunocomprometidos, se recomienda voriconazol por varios meses, el tratamiento previo a la inmunosupresión disminuye el riesgo de diseminación.

Cutánea

La afección cutánea es habitualmente la manifestación de enfermedad invasora, por lo tanto se debe tratar como infección diseminada¹⁰. El abordaje combinando desbridamiento quirúrgico y anfifúngicos puede ser necesaria¹¹.

Enfermedad diseminada

Un estudio reciente de 65 casos de fusariosis invasora utilizó voriconazol, posaconazol o formulaciones de anfotericina B como monoterapias y en combinaciones, con una sobrevida de 44%²⁰. En el estudio más grande de



fusariosis invasora, sobre 233 casos, voriconazol y formulaciones lipídicas de anfotericina demostraron ser superiores a anfotericina B deoxicolato. Los factores de mal pronóstico identificados fueron neutropenia prolongada y uso de esteroides. Se recomienda el tratamiento inicial con voriconazol y anfotericina lipídica hasta tener disponible la sensibilidad²¹. La eliminación del foco primario (catéteres) y la recuperación de los neutrófilos, mejoran la evolución de los pacientes²².

La duración del tratamiento dependerá del tipo de infección, severidad y el estado inmunológico del paciente²¹.

Tabla 3. Tratamiento de Fusariosis

Queratitis	Natamicina al 5% por vía tópica	<ul style="list-style-type: none"> • Una gota de suspensión al 5% cada 1 a 2 h durante los primeros 3 a 4 días; después continuar con una gota cada 6 a 8 h. • Buena actividad in vitro, excelente penetrabilidad en la córnea y escasos efectos secundarios. • Se puede considerar utilizar tratamiento por vía sistémica. con Voriconazol o Isavuconazol
Endoftalmitis	<i>Voriconazol EV y VO:</i> <i>*Isavuconazol</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Duración del tratamiento 4 a 6 semanas según la evolución clínica. • Se deben retirar cuerpos extraños, cuando la puerta de entrada es por implantación (astillas)
Onicomycosis	<i>Voriconazol EV y VO:</i> <i>*Isavuconazol</i>	<ul style="list-style-type: none"> • El examen de las uñas es importante en los pacientes inmunocomprometidos ya que pueden ser la puerta de entrada de la infección. • Duración del tratamiento 4 semanas
Infección Diseminada Fungemia en pacientes Inmunocomprometidos	Anfotericina B Liposomal + Voriconazol**	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar retirar los Catéteres Venosos

EV: Intravenoso VO: Oral. *No hay estudios clínicos, no sería necesario dosaje plasmático, menos eventos secundarios que Voriconazol. ** En pacientes inmunocomprometidos, con infección severa, basada en recomendación de expertos.

Dosis Voriconazol: Dosis de carga, 6 mg/kg cada doce horas en las primeras 24 horas. Manteni-



miento, 4 mg/kg cada doce horas. Oral, 200 mg cada 12 horas.
Dosis Isavuconazol: Dosis de carga 200 mg de cada 8 horas durante 48 horas (6 administraciones). Dosis de mantenimiento: 200 mg de cada 24 horas, comenzando 12-24 horas después de la última dosis de carga.
Anfotericina B Liposomal: 3 a 5 mg/kg/día
Dosis Posaconazol 300 mg al día en una sola toma (después de una dosis de carga de 300 mg/12h el primer día) para los comprimidos y entre 600 y 800 mg al día repartidos en 3 ó 4 tomas para la suspensión oral.

VI. Nuevos Antifúngicos.

Fosmanogepix (apx001), el manogepix es un antifúngico de nueva clase que inhibe la proteína gwt1, una enzima requerida para la localización de manoproteínas ancladas a glicosilfosfatidilinositol (gpi) en ciertos hongos. Esta proteína es esencial para el anclaje de las manoproteínas a la membrana celular y la pared celular externa, lo que confiere integridad de la pared y se relaciona con la homeostasis de la membrana²⁴. Este nuevo antifúngico ha demostrado ser efectivo contra especies resistentes de *Fusarium spp*, también se ha utilizado como terapia de rescate en fusariosis diseminada²⁵.

En la actualidad se están desarrollando formulaciones tanto intravenosas como orales del FMGX, que permitiría continuar la atención fuera del hospital. La dosificación una vez al día, un perfil favorable de interacciones farmacológicas sin inhibición significativa del CYP3A4 y una amplia distribución tisular contribuirían al posicionamiento del FMGX como tratamiento empírico de primera línea para el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas.

El FMGX se ha probado en casos de fusariosis diseminada como terapia de rescate.



Bibliografía

1. Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect.* 2004 Mar;10 Suppl 1:67-75. doi: 10.1111/j.1470-9465.2004.00845.x.
2. Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2007 Oct;20(4):695-704. doi: 10.1128/CMR.00014-07.
3. Wickern GM. Fusarium allergic fungal sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1993 Oct;92(4):624-5. doi: 10.1016/0091-6749(93)90087-v.
4. Nelson PE, Dignani MC, Anaissie EJ. Taxonomy, biology, and clinical aspects of Fusarium species. *Clin Microbiol Rev.* 1994 Oct;7(4):479-504. doi: 10.1128/CMR.7.4.479.
5. Al-Hatmi AM, Meis JF, de Hoog GS. Fusarium: Molecular Diversity and Intrinsic Drug Resistance. *PLoS Pathog.* 2016 Apr 7;12(4):e1005464. doi: 10.1371/journal.ppat.1005464.
6. Kidd SE, Abdolrasouli A, Hagen F. Fungal Nomenclature: Managing Change is the Name of the Game. *Open Forum Infect Dis.* 2023 Jan 7;10(1):ofac559. doi: 10.1093/ofid/ofac559.
7. Monzon, A. and Rodriguez Tudela, J.L. (no date) Infecciones causadas por el Género Fusarium - SEIMC. Available at: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micologia/fusarium.pdf> (Accessed: 04 July 2023)
8. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002 Apr 1;34(7):909-17. doi: 10.1086/339202.
9. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Jan;66 Suppl 1:i5-14. doi: 10.1093/jac/dkq437.
10. Nucci M, Varon AG, Garnica M, Akiti T, Barreiros G, Trope BM, Nouér SA. Increased incidence of invasive fusariosis with cutaneous portal of entry, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2013 Oct;19(10):1567-72. doi: 10.3201/eid1910.120847.
11. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Costa S, et al. Fusarium infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2004 May 1;38(9):1237-42. doi: 10.1086/383319.
12. Ruhnke M, Böhme A, Buchheidt D, Cornely O, Donhuijsen K, Einsele H, et al; Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and Oncology. 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 Apr;23(4):823-33. doi: 10.1093/annonc/mdr407.
13. Muhammed M, Anagnostou T, Desalermos A, Kourkoumpetis TK, Carneiro HA, Glavis-Bloom J, et al. Fusarium infection: report of 26 cases and review of 97



- cases from the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2013 Nov;92(6):305-316. doi: 10.1097/MD.0000000000000008.
14. McCarthy MW, Katragkou A, Iosifidis E, Roilides E, Walsh TJ. Recent Advances in the Treatment of Scedosporiosis and Fusariosis. *J Fungi (Basel)*. 2018 Jun 18;4(2):73. doi: 10.3390/jof4020073.
 15. Lortholary O, Obenga G, Biswas P, Caillot D, Chachaty E, Bienvenu AL, et al; French Mycoses Study Group. International retrospective analysis of 73 cases of invasive fusariosis treated with voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Oct;54(10):4446-50. doi: 10.1128/AAC.00286-10.
 16. Nucci M, Jenks J, Thompson GR, Hoenigl M, Dos Santos MC, Forghieri F, et al. Do high MICs predict the outcome in invasive fusariosis? *J Antimicrob Chemother*. 2021 Mar 12;76(4):1063-1069. doi: 10.1093/jac/dkaa516.
 17. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Munoz P, et al; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Apr;20 Suppl 3:27-46. doi: 10.1111/1469-0691.12465.
 18. Broutin A, Bigot J, Senghor Y, Moreno-Sabater A, Guitard J, Hennequin C. In Vitro Susceptibility of *Fusarium* to Isavuconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Jan 27;64(2):e01621-19. doi: 10.1128/AAC.01621-19.
 19. Varon AG, Nouér SA, Barreiros G, Trope BM, Akiti T, Nucci M. Antimold Prophylaxis May Reduce the Risk of Invasive Fusariosis in Hematologic Patients with Superficial Skin Lesions with Positive Culture for *Fusarium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Nov 21;60(12):7290-7294. doi: 10.1128/AAC.00636-16.
 20. Horn DL, Freifeld AG, Schuster MG, Azie NE, Franks B, Kauffman CA. Treatment and outcomes of invasive fusariosis: review of 65 cases from the PATH Alliance® registry. *Mycoses [Internet]*. (2014). Nov [cited 2014 Oct 17]. 57 (11): 652-8.
 21. Al-Hatmi AMS, Bonifaz A, Ranque S, Sybren de Hoog G, Verweij PE, Meis JF. Current antifungal treatment of fusariosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Mar;51(3):326-332. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.06.017.
 22. Carlesse F, Amaral AC, Gonçalves SS, Xafranski H, Lee MM, Zecchin V, et al. Outbreak of *Fusarium* oxysporum infections in children with cancer: an experience with 7 episodes of catheter-related fungemia. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017 Sep 7;6:93. doi: 10.1186/s13756-017-0247-3.
 23. Al-Hatmi AMS, Bonifaz A, Ranque S, Sybren de Hoog G, Verweij PE, Meis JF. Current antifungal treatment of fusariosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Mar;51(3):326-332. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.06.017.
 24. Shaw KJ, Ibrahim AS. Fosmanogepix: A Review of the First-in-Class Broad Spectrum Agent for the Treatment of Invasive Fungal Infections. *J Fungi (Ba-*



sel). 2020 Oct 22;6(4):239. doi: 10.3390/jof6040239.

25. Winston DJ, Young PA, Schlamm HT, Schiller GJ. Fosmanogepix Therapy of Disseminated *Fusarium* Infection. *Clin Infect Dis*. 2023 May 23:ciad309. doi: 10.1093/cid/ciad309.