

# ASPERGILOSIS INVASORA: manifestaciones clínicas y opciones terapéuticas

■ **Dra.** Martha Avilés Robles y **Dr.** Fernando Ortega Riosvelasco

## RESUMEN

En las últimas décadas, la aspergilosis invasora se ha convertido en la primera causa de infección fúngica producida por hongos filamentosos, y la segunda, sólo detrás de la infección por *Candida*, de infección fúngica invasora. Los niños inmunocomprometidos, en particular aquellos con una disminución prolongada en el número de neutrófilos, son los más afectados. La mortalidad de esta enfermedad varía entre el 50 al 100% de los casos si no se recibe tratamiento.<sup>1,2</sup>

**PALABRAS CLAVE:** *Aspergillus*, aspergilosis invasora, voriconazol.

## ABSTRACT

In recent decades, invasive aspergillosis has become the first cause of filamentous fungal infection and the second, only behind *Candida* infection, of invasive fungal infection. Immunocompromised children, particularly those with prolonged decrease in neutrophils counts, are mainly affected. Mortality due to this disease ranges from 50% to 100% of cases if no treatment is received.

**KEY WORDS:** *Aspergillus*, invasive aspergillosis, voriconazol



# E

## Introducción

El género *Aspergillus* comprende alrededor de 185 especies, sin embargo, las que con mayor frecuencia causan infección en el humano son *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus*. Alrededor del 80 al 90% de los casos de aspergilosis invasora (AI) son causados por *A. fumigatus*. *Aspergillus* es un hongo filamentoso y hialino, es ubicuo y puede encontrarse en la tierra, agua, el aire y la comida, en particular en vegetales en descomposición y en edificios en construcción o demolición.<sup>3,4</sup>

La AI ha emergido en las últimas décadas como una causa importante de morbimortalidad en pacientes inmunocomprometidos, siendo afectados con mayor frecuencia aquellos con deficiencias de las células fagocíticas secundarias al tratamiento quimioterapéutico de enfermedades oncológicas, anemia aplásica, inmunodeficiencias primarias, trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas y/o de órganos sólidos, en estadios avanzados de infección por VIH, así como otras enfermedades que requieren tratamiento inmunosupresor y/o esteroides.<sup>3,5</sup> En pacientes con enfermedades hematológicas malignas, síndrome mielodisplásico y otros padecimientos asociados con falla medular, la intensidad y la duración de la neutropenia predecirá el riesgo de padecer AI.<sup>4</sup>

## Patogénesis

La inhalación de las conidias aerolizadas (esporas fúngicas) de *Aspergillus* es la puerta de entrada más frecuente, por lo que pulmones, árbol traqueobronquial y senos paranasales son los sitios afectados con mayor frecuencia. Sin embargo, la AI es una infección oportunista, por lo que sus distintas formas clínicas dependerán de factores relacionados con el hospedero.<sup>6,7</sup> Histológicamente, la AI produce disrupción de los planos tisulares e invasión vascular por adhesión de componentes de la superficie celular fúngica a los componentes de la pared vascular, incluida la membrana basal, la matriz extracelular y los constituyentes celulares. Esto va a producir isquemia e infarto de las estructuras distales.<sup>2</sup>

Se han descrito diversos factores de riesgo relacionados con la presencia de AI, éstos incluyen aquellas condiciones que comprometen la respuesta inmune a nivel pulmonar y sistémico ante la inhalación de esporas. La invasión es favorecida tras la inhalación de grandes cantidades de conidias (construcciones), o cuando las características del paciente no permiten un aclaramiento adecuado de las mismas. Los principales factores de riesgo para AI se resumen en la Tabla 1.<sup>1,2,4,8,9</sup> Sin embargo, se ha visto en los últimos años un aumento significativo en el diagnóstico de AI en pacientes con menor grado de inmunosupresión, por ejemplo, en pacientes dentro de las unidades de cuidados intensivos.<sup>10</sup>

Se ha convertido en la primera causa de **infección fúngica** por hongos filamentosos

Tabla 1. Principales factores de riesgo asociados a aspergilosis invasora.

- Neutropenia profunda (neutrófilos totales <100 células/mm<sup>3</sup>)
- Neutropenia prolongada (duración >7 días)
- Dosis altas de corticosteroides
- Neoplasias hematológicas
- Leucemia mieloide aguda (LMA)
- Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)
- Síndromes mielodisplásicos
- Leucemias agudas recurrentes
- Enfermedad granulomatosa crónica
- Tratamiento anti-FNT

## Manifestaciones clínicas

La infección por *Aspergillus* incluye un espectro de manifestaciones relacionadas con la inmunidad del hospedero (p. ej., neutropenia, uso de esteroides, defecto en la función de los macrófagos, etc.). Las formas saprófitas (aspergiloma) y alérgicas (aspergilosis broncopulmonar alérgica) no se discuten en esta revisión pues no se consideran formas invasoras.

Las manifestaciones más frecuentes de AI tienen lugar a nivel pulmonar y en los senos paranasales, reflejando el principal sitio de entrada, aunque también pueden afectar la piel por inoculación directa. En caso de presentarse angioinvasión, la infección por *Aspergillus* puede diseminarse más allá del tracto respiratorio y afectar el sistema nervioso central, hígado, riñones, hueso, piel, ojos y prácticamente cualquier otra estructura.<sup>7,11-16</sup>

La presentación clínica de la aspergilosis pulmonar es muy variable y su sintomatología es inespecífica, sin embargo la tríada clásica descrita en pacientes neutropénicos es fiebre, dolor pleurítico y hemoptisis (por la invasión vascular);<sup>9,15</sup> sin embargo, existen pacientes que cursan asintomáticos.<sup>5</sup> Ahora bien, en cualquier paciente con factores de riesgo, la presencia de síntomas respiratorios como tos o disnea, junto a la presencia de nódulos o infiltrados pulmonares deben hacer pensar en una AI.

El género *Aspergillus*  
comprende alrededor de 185  
especies



Los datos más frecuentes sugerentes de aspergilosis rinosinusal son: edema que genere asimetría facial, epistaxis, proptosis y afección de los pares craneales (reflejando afección de la órbita o involucro del seno cavernoso), zonas equimóticas y posteriormente isquémicas del paladar.<sup>7</sup> En la tomografía computada puede corroborarse la ocupación de los senos paranasales con destrucción ósea (véase Figura 2).

## Diagnóstico

El diagnóstico de AI es difícil pues los signos y síntomas con frecuencia son inespecíficos, la sensibilidad de los cultivos de sitios no estériles es baja y los procedimientos para obtener muestras de sitios estériles pocas veces se llevan a cabo. El diagnóstico confirmado de AI se realiza con el aislamiento de alguna especie de *Aspergillus* de un sitio estéril.<sup>8</sup>

Con el objetivo de unificar las definiciones utilizadas en los estudios de AI, el grupo de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) y el *Mycoses Study Group* (MSG) del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) de Estados Unidos, definieron criterios microbiológicos e histopatológicos para el diagnóstico de AI.<sup>4,17</sup>

Para catalogarse como una infección probada se requiere:

- 01 **Evidencia histopatológica** de la infección o examen microscópico directo de un espécimen estéril obtenido por aspiración con aguja o biopsia en donde se observen hifas acompañadas de datos de daño tisular asociado.
- 02 **Cultivo positivo** para *Aspergillus* obtenido de un procedimiento estéril y datos clínicos o radiológicos anormales compatibles con un proceso infeccioso, se excluye muestra de lavado broncoalveolar aspirado de senos paranasales y orina.
- 03 **Hemocultivo positivo** en el contexto de un proceso infeccioso compatible. La definición de aspergilosis probable involucra un grado alto de seguridad en el cual los signos y los síntomas de infección en el paciente inmunocomprometido están relacionados con la infección por alguna especie de *Aspergillus*; y se realiza tras cumplir los criterios en tres categorías: factores del hospedero, manifestaciones clínicas (síntomas, signos y datos radiográficos) y evidencia microbiológica.

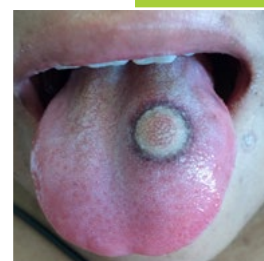
Los hallazgos radiográficos, como infiltrados nodulares, pueden sugerir el diagnóstico, pero son inespecíficos.

Se recomienda realizar una tomografía computada de tórax siempre que se tenga la sospecha clínica de AI pulmonar, esto independientemente de los datos encontrados en la radiografía de tórax, ya que ésta puede no mostrar cambios debido al estado de inmunosupresión del paciente (véase Figura 3). En caso de sospechar la afección de senos paranasales, de igual modo se recomienda realizar un estudio tomográfico.<sup>4,17</sup> En un estudio realizado en 139 pacientes pediátricos con AI, las lesiones que se encontraron con mayor frecuencia, a nivel pulmonar, fueron: nódulos, infiltrados, signo del halo y derrame pleural; y a nivel rinosinusal: engrosamiento de la mucosa, opacificación, niveles hidroaéreos y destrucción ósea.<sup>13</sup>

En la AI el examen microscópico directo de la muestra incrementa de manera notable la sensibilidad individual del cultivo. Puede realizarse la observación microscópica de la muestra “en fresco”, añadiendo una solución de hidróxido de potasio (KOH), que actúa como aclarante, facilitando la observación de las hifas. La sensibilidad global del examen microscópico no es muy elevada (50%), pero la visualización de hifas tabicadas, macrosifonadas y que se ramifican en ángulo agudo (45°), en un paciente de riesgo, será altamente sugestiva de AI. Sin embargo, otros hongos patógenos muestran también una morfología similar en la observación directa, por lo que para llegar al diagnóstico microbiológico de certeza es necesario el cultivo.

El galactomanano es un polisacárido componente de la pared celular del hongo y se libera principalmente durante la angioinvasión. Su detección en suero y lavado bronquioalveolar, a través de un inmunoensayo enzimático, es una técnica muy utilizada para diagnosticar AI. En Estados Unidos se utiliza como valor de corte de 0.5 índice de densidad óptica, sin embargo, no se ha llegado todavía a un consenso.<sup>3,4,18,19</sup> La detección de galactomanano en lavado broncoalveolar ha demostrado una sensibilidad superior al 70% en la mayoría de los estudios;<sup>4</sup> mientras que en suero se ha reportado una sensibilidad entre el 57 y el 71% y especificidad del 66 al 89%.<sup>5,7</sup> Un estudio realizado en adultos neutropénicos y con TCPH, han sugerido que la realización de dos pruebas consecutivas de galactomananos con un valor superior a 0.5 incrementa significativamente la exactitud de la prueba hasta una sensibilidad del 92.1% y especificidad del 97.5%.<sup>20</sup>

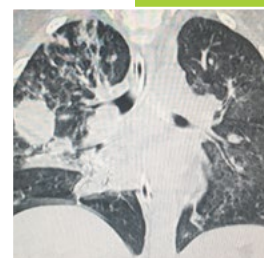
El estándar de oro que permite establecer la forma probada de la AI es la identificación de la infección fúngica invasora por hongos filamentosos. Las especies de *Aspergillus* crecen bien en medios de cultivo estándar, sin embargo los hemocultivos rara vez son positivos. Su confirmación es importante para diferenciarla de otras infecciones fúngicas filamentosas.<sup>3,11</sup> Siempre que se tenga un aislamiento de *Aspergillus* en cultivo debe realizarse un perfil de susceptibilidad (véase Figura 4).



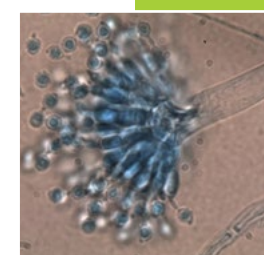
**Figura 1.**  
Lesión en lengua, se observa blanquecina, redondeada, con borde necrótico bien definido, causada por *Aspergillus* spp.



**Figura 2.**  
Afección por *Aspergillus* spp. en región palpebral izquierda con edema, aumento de volumen, coloración violácea y presencia de zona necrótica en canto interno.



**Figura 3.**  
Lesión nodular y algunas zonas de infiltrado en parches causada por *Aspergillus* spp.



**Figura 4.**  
*Aspergillus nidulans*. Se observa conidióforo pequeño y vesicular, conidias redondas y ovales y células de Hülle incoloras a su alrededor.

Para el diagnóstico histopatológico se utilizan tinciones especiales que colorean específicamente las estructuras fúngicas, como la tinción argéntica o con Gomori metenamina de plata (tinción de Grocott-Gomori) o de ácido peryódico de Schiff (tinción de PAS).<sup>4</sup> Las tinciones histológicas habituales, como la tinción de hematoxilina-eosina, no tiñen de forma adecuada las estructuras fúngicas, pero resultan muy útiles para visualizar la respuesta tisular en estas infecciones.

## Tratamiento

El tratamiento de elección para la AI es el voriconazol. Éste ha demostrado ser superior a la anfotericina B deoxicolato como tratamiento primario de la AI. Sólo en caso de no contar con voriconazol o cuando se use como terapia de salvamento, puede prescribirse anfotericina B deoxicolato o alguna formulación lipídica, siendo la anfotericina liposomal la que presenta mayor calidad en la información existente.<sup>3,4</sup>

El uso de una equinocandina se ha reservado como terapia de salvamento (sola o en combinación con otro antifúngico), pero no como monoterapia en el tratamiento primario de la AI. Resultado de estudios preclínicos sugieren que la combinación de un azol o polieno con una equinocandina podría tener un efecto aditivo o sinérgico contra la AI, sin embargo, debido a algunas limitantes de los estudios, no se tiene certeza de cómo interpretar estos resultados.<sup>4</sup>

La duración del tratamiento no está estandarizada, la recomendación mínima de duración del tratamiento es de seis a 12 semanas. La duración del tratamiento dependerá del sitio afectado, la evidencia de mejoría de la infección (por lo general con estudios de imagen de control) y de la duración de la inmunosupresión. En aquellos pacientes que hayan resuelto una infección por *Aspergillus* pero que vayan a requerir de nuevo inmunosupresión, se recomienda iniciar profilaxis secundaria con voriconazol. El tratamiento quirúrgico debe considerarse para infecciones localizadas, resultando de particular importancia la debridación quirúrgica extensa en los pacientes con aspergilosis rinosinusal. La realización de resección quirúrgica de las lesiones pulmonares por lo general se reserva para aquellas lesiones que no presenten mejoría radiológica después de recibir tratamiento con voriconazol, o en aquellas lesiones que tengan riesgo de abrirse a bronquios o a mediastino. El beneficio de otras indicaciones quirúrgica para la AI son menos claras, como por ejemplo en el caso de endocarditis, afcción focal del sistema nervioso central y osteomielitis.<sup>4</sup>

“La **mortalidad** de esta enfermedad varía entre el **50 al 100%** de los casos si no se recibe tratamiento”

Algunos estudios han demostrado que los niños pequeños tienden a depurar de forma más rápida el voriconazol en comparación con los adultos y que requieren dosis más altas para alcanzar niveles terapéuticos adecuados, por lo que se han propuesto dosis más altas en niños dos a 12 años de edad, así como monitorización de niveles en sangre de la droga. La dosis intravenosa de voriconazol para niños de dos a 12 años de edad es de 9 mg/kg/dosis cada 12 horas (el primer día como impregnación), posteriormente 8 mg/kg/dosis cada 12 horas (dosis de mantenimiento), mientras que la dosis vía oral se mantiene en 9 mg/kg/dosis cada 12 horas.<sup>14</sup>

## Profilaxis

Se recomienda fuertemente una profilaxis antifúngica con posaconazol o voriconazol en aquellos pacientes con alto riesgo de adquirir AI, principalmente en los pacientes que presentan periodos prolongados de neutropenia, como los pacientes con LMA en inducción a la remisión y síndrome mielodisplásico, así como en pacientes post TCPH alogénico con enfermedad injerto contra hospedero (EICH).<sup>3,4,21</sup> Posaconazol ha demostrado ser superior a fluconazol o itraconazol en la prevención de AI en pacientes con LMA y neutropenia prolongada, pacientes con TCPH y EICH, así como en mejorar la supervivencia.<sup>14,22,23,24</sup> Voriconazol se ha usado como profilaxis en pacientes con TCPH y EICH pero, en los ensayos clínicos realizados, no ha demostrado mejorar la supervivencia.<sup>4</sup>

## Pronóstico

El pronóstico de la AI es sombrío, incluso en presencia de tratamiento combinado médico-quirúrgico. La tasa de mortalidad dependerá de la forma clínica y el tipo de hospedero, sin embargo, suele ser de entre el 50 al 85% de los casos.<sup>1,5,11,25</sup>



## REFERENCIAS

- 1** Tragiannidis Athanasios, Roilides Emmanuel, Walsh Thomas J, Groll Andreas H. Invasive Aspergillosis in Children With Acquired Immunodeficiencies. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(2):258–67 **2** Groll Andreas H., Schrey Dominik, Tragiannidis Athanasios, Bochennek Konrad, Lehrmbecher Thomas. Invasive Aspergillosis in Children and Adolescents. *Current Pharmaceutical Desing* 2013;19:3545-68 **3** Walsh Thomas J, Anaissie Elias J, Denning David W, Herbrecht Raoul, Kontoyiannis Dimitrios P, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2008;46:327–60 **4** Patterson Thomas F, Thompson George R, Denning David W, Fishman Jay A, Hadley Susan, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2016;63(4):e1–60 **5** Suvaporn Anugulruengkitt S, et al. Clinical Features and Survival Outcomes of Invasive Aspergillosis in Pediatric Patients at a Medical School in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2016;99(2):150-8 **6** Steinbach WJ. Aspergillosis. En: Cherry J, Harrison G, Kaplan S, Steinbach W, Hotez P, Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Séptima edición. Sección XXI: Fungal Diseases. Capítulo 197. Elsevier Saunders. Estados Unidos de Norteamérica; 2014. Pp 2704-21 **7** Braham Segal H. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009;360:1870-84 **8** Karthaus Meinolf, Buchheidt Dieter. Ivasive Aspergillosis:New Insights into Disease, Diagnostic and Treatment. *Current Pharmaceutical Design* 2013, 19, 3569-3594 **9** Chen Jiajia, Yang qing, Huang Jianron, Li Lanjun. Risk Factors for Invasive Pulmonary Aspergillosis and Hospital Mortality in Acute-On-Chronic Liver Failur Patients: A Retrospective-Cohort Study. *International Journal of Medical Sciences* 2013; 10(12):1625-1631 **10** Sipsas Nikolaos, Kontoyiannis Dimitrios P. Invasive fungal infections in patients with cancer in the Intensive Care Unit. *Int J Antimicrob Agents* 2012. Jun;39(6):464-71 **11** Fortún Jesús, Meije Yolanda, Fresco Gema, Moreno Santiago. Aspergillosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2012;30(4):201-8 **12** Dai Zhichu, Zhao Haijin, Cai Shaoxi, Lv Yanhua, Tong Wancheng. Invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients with and without underlying disease: A single-centre retrospective analysis of 52 subjects. *Respirology* 2013;18:323-31 **13** Burgos Ana, Zaoutis Theoklis E, Dvorak Christopher, Hoffman Jill A, Knapp Katherine M, et al. Pediatric Invasive Aspergillosis: A Multicenter Retrospective Analysis of 139 Contemporary Cases. *Pediatrics* 2008;121(5):e1286-94 **14** They A, Espitalier F, Cassagnau E, Durand N, Malard O. Clinical features and outcome of sphenoid sinus aspergillosis. A retrospective serie of 15 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2012 Aug;129(4):179-84 **15** Barnes Penelope D, Marr Kieren A. Aspergillosis: Spectrum of Disease, Diagnosis, and Treatment. *Infect Dis Clin N Am* 2006;20:545-561 **16** Oyama Jared, Zhou Linda, Mehta Seema A, Laury Anna, Tsakonas John S, et al. Aspergillus fumigatus vegetation of a prosthetic aortic root graft with mycotic aneurysm and subarachnoid hemorrhage. *International Journal of Infectious Diseases* 2013;17:e773–e776 **17** De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1813–21 **18** Del Bono V, Mikulska M, Viscoli C. Invasive aspergillosis: diagnosis, prophylaxis and treatment. *Curr Opin Hematol* 2008 Nov;15(6):586-93 **19** Chal Louis Y, Kullbern Bart-Jan, Johnson Elizabeth M, Teerenstra Steven, Khin Lay W, et al. Early Serum Galactomannan Trend as a Predictor of Outcome of Invasive Aspergillosis. *Journal of Clinical Microbiology* 2012;50(7):2330–2336 **20** Penack O, Rempf P, Graf B, et al. Aspergillus galactomannan testing in patients with long-term neutropenia: implications for clinical management. *Ann Oncol* 2008; 19:984–989 **21** Blyth C, Gilroy N, Guy S, Chambers T, Cheong E. Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation 2014. *Internal Medicine Journal* 2014;(44):1333-1349 **22** Cornerly Oliver A, Maertens Johan, Wiston Drew J, perfect John, Ullmann Andrew J, et al. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348-59 **23** Sánchez-Ortega I, Patiño B, Aman M, Peralta T, Parody r, et al. efficacy and safety of primary antifungal prophylaxis with posaconazole vs itraconazole in allogeneic blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2011; 46:733–739 **24** Tragiannidis Athanasios, Dokos Charalampos, Lehrmbecher Thomas, Walsh, Groll Andreas H. Antifungal Chemoprophylaxis in Children and Adolescents with Haematological Malignancies and Following Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation Review of the Literature and Options for Clinical Practice. *Drugs* 2012; 72 (5): 685-704 **25** Singh N. Evidence-based approach to challenging issues in the management of invasive aspergillosis. *Medical Mycology* 2009;47 (Supplement 1): S338-S342