



Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



PROTOCOLO

Protocolo de estudio y manejo de pacientes con aspergilosis

Study protocol and management of patients with aspergillosis

Juan Diego Vélez^{a,*} y Fernando Rosso-Suárez^b

^aMedicina Interna, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

^bInfectología, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Introducción

El *Aspergillus* es un moho ubicuo que tiene una distribución mundial, incluyendo áreas tropicales. Las especies dominantes en frecuencia son *Aspergillus fumigatus* (el más frecuente), seguido de *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans* y *Aspergillus niger*. Producen una variedad de manifestaciones clínicas, siendo la aspergilosis invasora (AI) su forma más grave e importante. Estos hongos filamentosos se caracterizan por tener hifas septadas, que se ramifican en ángulos agudos de 40 grados; esta característica es importante en su reconocimiento en el laboratorio y en patología. Con frecuencia, puede colonizar el tracto respiratorio y, ocasionalmente, puede ser un contaminante en el laboratorio. Por este motivo, se deben interpretar con cuidado los resultados de los cultivos.

Epidemiología

Este hongo se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, y los humanos se infectan al inhalar las esporas que están en el aire. De forma reciente, se ha descrito la transmisión por aerosolización del agua. El sitio de exposición puede variar según los espacios o ambientes. En los ambientes externos, es la inhalación de material orgánico de la tierra (suelo) y plantas (incluyendo las flores). Estos bioaerosoles pueden estar en forma de

elementos "mohosos" como el heno, material albergado en silos, granos o polvo de madera. Puede estar aún en el polvo de las aves. En ambientes cerrados, se puede presentar en el polvo de edificaciones viejas, bodegas o en áreas en construcción incluyendo áreas hospitalarias.

A pesar de la frecuente interacción de los humanos con este hongo, solo una minoría de las personas expuestas desarrollan enfermedad manifiesta. Por esta razón siempre se presenta en personas que tienen una predisposición o un mayor riesgo de desarrollarla. La enfermedad broncopulmonar y la sinusitis alérgica aparecen en individuos con asma bronquial que reciben esteroides o en pacientes con fibrosis quística. En algunas personas se puede presentar neumonitis de hipersensibilidad como riesgo ocupacional en fabricantes de cerveza de soja, criadores de aves, aserraderos, hoja de tabaco, entre otras.

La AI, su forma más severa e importante, predomina en pacientes inmunosuprimidos, y en particular en aquellos que cursan con neutropenia (particularmente, cuando esta es severa, < 500 neutrófilos, y/o prolongada, > 7 días). Los pacientes que son más susceptibles son aquellos con neoplasias hematológicas y anemia aplásica, quienes reciben trasplantes autólogos o alogénicos de médula ósea, y de estos últimos, en particular los que desarrollan enfermedad de injerto contra huésped. Adicionalmente, deben tenerse en cuenta los pacientes que han sido sometidos a trasplante de órganos sólidos, en mayor número, los que han recibido pulmón o corazón y en menor número, en tras-

*Autor para correspondencia.

Fundación Valle Del Lili

Cra 98 N.º 18-49 Cali, Colombia. Torre Consultorios I. 1er piso, consultorio 110. Tel.: 57-2-3319090

Correo electrónico: jvelez@fcvl.org; jdvelez1@gmail.com (J. D. Vélez)

plantados de riñón, páncreas e hígado. En nuestro medio, es inusual en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, excepto si cursan con neutropenia debido a otra condición asociada. Otros estados que cursan con alteración del sistema inmune, como la enfermedad granulomatosa crónica, también incrementan el riesgo.

El defecto estructural de la vía respiratoria en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica se reconoce en la actualidad como factor predisponente al desarrollo de la aspergilosis pulmonar crónica, anteriormente llamada semiinvasora.

De esta forma, la aspergilosis suele ser de presentación subaguda o crónica, con un período de incubación que varía de 2 días a 3 meses.

Manifestaciones clínicas

Existe un amplio espectro clínico de la infección por *Aspergillus spp.*, que incluye: la colonización asintomática del tracto respiratorio y senos paranasales, la inducción de respuestas alérgicas (aspergilosis broncopulmonar alérgica y sinusitis alérgica), la infección pulmonar crónica y, finalmente, en un grupo de hospederos inmunocomprometidos, la enfermedad invasora con compromiso de múltiples órganos y una mortalidad elevada. De estos últimos, el 95% de los pacientes tienen compromiso pulmonar, por lo que la evaluación de este órgano es fundamental en el enfoque diagnóstico y en el seguimiento posterior.

En general, los sitios de infección más comúnmente descritos son:

- Pulmonar: existen 5 formas de presentación: 1) broncopulmonar alérgica; 2) invasora; 3) bola fúngica (aspergiloma); 4) traqueobronquitis, y 5) pulmonar crónica.
- Senos paranasales: alérgica, bola fúngica, invasora.
- Otitis externa.
- Sistema nervioso central: absceso cerebral, meningitis.
- Óseo: osteomielitis, usualmente vertebral.
- Cutánea: nódulos subcutáneos en neutropénicos (invasora), raramente infectando heridas y quemaduras
- Ocular: endoftalmitis.
- Sitios inusuales: infección de catéteres, derivaciones, endocarditis.

Diagnóstico

Usualmente, para hacer el diagnóstico, es fundamental la combinación de 3 elementos: el estado del hospedero, las imágenes radiológicas y los hallazgos micológicos. En el caso de la AI, el diagnóstico temprano es crítico en el manejo. Esta debe pensarse en todo paciente neutropénico que presente más de 7 días de fiebre, sin encontrarse una causa que la explique, y en presencia de antibióticos de amplio espectro.

Las pruebas micológicas, en general, tienen un rendimiento limitado. Los hemocultivos rara vez son positivos, y la sensibilidad del cultivo del lavado broncoalveolar (LBA) es < 50%. Por lo tanto, la negatividad de los cultivos no excluye la enfermedad. El cultivo y biopsia de lesiones sospechosas (usualmente, pulmonares o cutáneas) son muy importantes y

tienen mejor rendimiento. Un cultivo positivo en el contexto correcto y/o una histopatología sugestiva (hifas septadas que se ramifican dicotomamente y en ángulo agudo invadiendo el tejido) son elementos clave en el diagnóstico.

Dadas las limitaciones de los cultivos, y la necesidad de hacer el diagnóstico temprano en la enfermedad invasora, recientemente se han desarrollado pruebas de detección de antígenos fúngicos. El galactomanano (GM) es un componente de la pared celular de las especies de *Aspergillus* que se libera en el ambiente circundante donde el hongo crece o hace invasión tisular. Hay que recordar que este hongo es angioinvasivo, y puede liberarse este antígeno en sangre y ser detectado en la circulación. Su detección se hace a través de un inmunoensayo enzimático que se reporta como un índice de GM o índice de densidad óptica. El punto de corte de índice de GM en sangre es de 0,5; su especificidad es mejor que su sensibilidad. Puntos de corte mayores pueden aumentar los falsos negativos, y puntos de corte menores aumentan los falsos positivos. Su rendimiento es mejor en el contexto de la neutropenia febril, y baja en los pacientes con trasplantes de órgano sólido. Esta es una prueba complementaria, útil para establecer el diagnóstico temprano, particularmente cuando es usado como tamizaje seriado en paciente de alto riesgo (idealmente, realizar 3 veces en la semana). La sensibilidad de una sola muestra es menor. Para mejorar esto, recientemente se está midiendo en el LBA bajo la hipótesis de obtener más antígeno en el lavado que en sangre. Sin embargo, se debe tener precaución en el punto de corte, y probablemente deba ser mayor al sérico (1,0 y no 0,5) por el riesgo de falsos positivos resultantes de la colonización de la vía aérea.

Se presentan falsos positivos del GM con el uso de algunos antibióticos betalactámicos como piperacilina-tazobactam, la presencia de otras infecciones micóticas (*Penicillium*, histoplasmosis, entre otras) o el uso de Plasmalyte® en el LBA.

Otros antígenos fúngicos como el 1,3 betaglucano tienen la limitación de presentar reacción cruzada con otros hongos, incluyendo *Candida*. Otros métodos más específicos como la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) no están aún disponibles comercialmente.

Evaluación radiológica

En el caso de la AI, la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax puede revelar anomalías importantes antes de la radiografía de tórax, la cual es poco sensible, y en estadios tempranos es usualmente normal. La gran ventaja de la TAC es detectar lesiones 5 a 7 días antes de que sean evidentes en una radiografía. Adicionalmente, existen ciertos patrones radiológicos altamente sugestivos de infección fúngica invasora. En pacientes neutropénicos, la presencia de nódulos con halo a su alrededor (prueba de la angioinvasión y el sangrado alrededor) es indicativo de infección fúngica invasora temprana. Es importante que otros hongos puedan dar imagen similar incluyendo *Candida* (este patrón no se encuentra en pacientes no neutropénicos). A medida que la enfermedad progresa, aparece la necrosis, dando la imagen de media luna o creciente. Esta es la imagen que se ve días después en pacientes neutropénicos en

recuperación hematológica, sugiriendo un fenómeno por reconstitución inmune. La TAC de senos paranasales también es útil para la evaluación complementaria en estos pacientes. Adicionalmente, en caso de duda, se puede encontrar en el angioTAC la interrupción de la vasculatura asociada a una lesión pulmonar, y su ausencia es útil para excluir esta patología. Esta imagen no se encuentra en pacientes no neutropénicos, en quienes, usualmente, se ven lesiones de mayor tamaño y con necrosis. Siempre debe recordarse en la AI la posibilidad de compromiso extrapulmonar, y estar atento a los síntomas y signos del paciente para ampliar su estudio.

El diagnóstico definitivo de una AI se establece con una biopsia que demuestre que el hongo este causando invasión tisular.

Se han definido, de acuerdo con la clínica y los hallazgos del laboratorio, las siguientes categorías relacionadas con la certeza diagnóstica:

- **Aspergilosis invasora confirmada:** hallazgos histopatológicos, citopatológicos o por microscopía directa de un espécimen obtenido mediante aspiración con aguja o biopsia, en los cuales se encuentren formas micóticas junto con evidencia de daño tisular. Cultivo de material obtenido de un sitio estéril y a través de un procedimiento estéril, en el cual se identifique el moho, acompañado por evidencia clínica o radiológica de alteración patológica compatible con un proceso infeccioso. Se excluyen el LBA, un espécimen de senos paranasales y la orina.

- **Aspergilosis invasora probable:** se requiere cumplir con un factor del hospedero, un criterio clínico y un criterio micológico:

a) Factores del hospedero: historia de neutropenia reciente (< 500 neutrófilos por más de 7 a 10 días) con relación temporal con el inicio de la enfermedad fúngica, receptor de trasplante de células madre alogénico, uso prolongado de corticosteroides por más de 3 semanas con una dosis promedio mínima de 0,3 mg/kg/día de prednisona y tratamiento con supresores reconocidos de células T como ciclosporina, anti factor de necrosis tumoral, etc.

b) Criterios clínicos: enfermedad respiratoria baja fúngica (1 de los siguientes 3 signos en TAC: lesiones densas bien circunscritas con o sin signo de halo, signo del aire creciente y cavidad).

- Traqueobronquitis con ulceración traqueal, nódulo, pseudomembrana o placas vistas en la broncoscopia.

- Infección de senos paranasales por imagen compatible con sinusitis, más 1 de los siguientes signos: dolor agudo localizado, úlcera nasal con costra negra, extensión más allá de senos paranasales pasando la barrera ósea, incluyendo la órbita.

- Infección del sistema nervioso central, representado por 1 de los siguientes 2 signos: lesiones focales o realce meníngeo en TAC o resonancia magnética nuclear.

c) Criterios micológicos: prueba directa como citología, microscopía directa o cultivo, que demuestre el moho en el esputo, LBA, cepillado bronquial o aspirado de senos paranasales.

- Pruebas indirectas como GM en plasma, suero, LBA o líquido cefalorraquídeo.

Tratamiento

El medicamento de elección en el paciente con AI es voriconazol (VOR) (AI). Este triazol tiene 2 presentaciones: oral o intravenosa (IV). La dosis usual de carga es de 6 mg/kg cada 12 h por las primeras 24 h y luego 4 mg/kg cada 12 h hasta la mejoría del paciente, cuando se podrá pasar a formulación oral. Se recomienda que el tratamiento se inicie de manera venosa para asegurar niveles adecuados del medicamento. La presentación oral tiene una biodisponibilidad del 96%, y debe tomarse sin alimentos. La presentación IV viene disuelta en un vehículo de ciclodextrina que tiene una discreta toxicidad renal, por lo cual en pacientes con depuración de creatinina < 50 ml/min, debe darse solo por vía oral (VO), ya que el vehículo endovenoso de ciclodextrina puede acumularse y empeorar la falla renal. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, debe disminuirse la dosis a la mitad, ya que se puede producir toxicidad hepática (hepatitis tóxica, colestasis hasta falla hepática), y por este motivo se deben realizar pruebas hepáticas de control mientras dure el tratamiento. Existe una correlación directa entre los resultados de la terapia y los niveles séricos del VOR, lo mismo que la toxicidad por este medicamento. Por esta razón, es importante estar monitoreando niveles séricos del medicamento. Niveles por encima de 6 o 7 mcg/dl se correlacionan con toxicidad hepática o neurológica. Se han descrito otros efectos adversos como alteraciones visuales, *rash*, fotosensibilidad, alucinaciones visuales transitorias, entre otras.

Con el uso del VOR, es importante tener en cuenta que este es un sustrato e inhibidor del citocromo P450 (CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4) con un alto potencial de interacciones medicamentosas, entre ellas, con los opiáceos, fenitoína, ritonavir, efavirenz, rifampicina, benzodiazepinas, ranitidina, macrólidos, entre otros. Debe vigilarse la hepatotoxicidad que puede presentarse per se, o por la interacción con otros medicamentos.

Alternativas en el tratamiento de la aspergilosis invasora

En cuanto a otros antifúngicos o combinaciones de ellos, la primera alternativa la constituye la formulación lipídica de anfotericina B a dosis de 3-5 mg/kg/día IV (AII). La caspofungina, del grupo de las equinocandinas, esta aprobada para el tratamiento de rescate en caso de falta de respuesta o intolerancia (BII). Se recomienda a dosis de 70 mg/día IV el primer día, y continuar 50 mg/día. Es incierto en este momento que la combinación del VOR y caspofungina tenga superioridad al VOR solo.

Otra alternativa la constituye el posaconazol (PSC), 200 mg VO cada 6 h, y luego 400 mg cada 12 h (BII), el cual viene en medio líquido que contiene ciclodextrina y cuya absorción es dependiente del pH gástrico, por lo cual se recomienda que los pacientes, en lo posible, no reciban concomitantemente medicamentos que disminuyan la acidez gástrica como el omeprazol y similares. Su absorción se incrementa cuando se administra de forma conjunta con comida grasa. Existe también un transportador que introduce este medicamento al organismo que es saturable, por lo cual, dosis por encima de 800 mg/día no conseguirán mayores niveles del medicamento en sangre. Se obtiene mejor exposición sistémica con

dosis pequeñas fraccionadas, 200 mg 4 veces al día, en especial en pacientes más graves sin VO instaurada. Se han presentado fallas en los pacientes que reciben PSC y estas fallas han estado relacionadas en términos generales con bajos niveles séricos, por lo tanto, hay que hacer lo posible para obtener el mejor nivel sérico posible. En el momento, hay en experimentación nuevas formas de PSC oral y formas parenterales que tratan de sortear esta dificultad. Finalmente, en los pacientes con aspergilosis sistémica a los cuales se está dando tratamiento para esta condición no debe olvidarse que con frecuencia esta enfermedad puede coexistir con otras, de tal forma que no es infrecuente que un paciente tenga una neutropenia febril, una aspergilosis sistémica y, concomitantemente, con el manejo de la aspergilosis deba recibir un régimen antibiótico amplio, de lo contrario, la mortalidad puede llegar a ser muy elevada.

La duración del tratamiento de la AI es un tema discutido, debe ser mínimo de 6 a 8 semanas siempre y cuando se considere que la enfermedad de base que lo llevó a la aspergilosis está en remisión (por ejemplo, neutropenia por quimioterapia); sin embargo, la posibilidad de recaídas es elevada. En ciertas condiciones, es prudente prolongar el tratamiento un periodo de tiempo más largo, difícil de definir exactamente, en especial cuando hay extensión a diferentes órganos, y ante la persistencia de la inmunosupresión.

En el tratamiento de pacientes con compromiso de sistema nervioso central e invasión a otros órganos se sigue el mismo delineamiento terapéutico.

Profilaxis de aspergilosis invasora

debido a la alta tasa de morbimortalidad, se deben tomar algunas medidas generales como el uso de habitaciones con control de la presión del aire y ultrafiltración, retirar plantas de la habitación y evitar el baño en ducha. Desde el punto de vista farmacológico, la recomendación es el uso de PSC suspensión oral, 200 mg cada 8 h, con un nivel de evidencia AI.

Aspergilosis no invasora

La aspergilosis broncopulmonar alérgica

Se caracteriza por la presencia de sibilancias, infiltrados pulmonares, bronquiectasias y fibrosis. La colonización de las vías aéreas está asociada con incrementos en sangre de los eosinófilos, de los niveles séricos de IgE y de anticuerpos específicos.

Se recomienda el tratamiento con corticosteroides e itraconazol suspensión oral (2,5 mg/kg) o 200 mg en capsulas cada 12 h, que disminuye la dosis de corticosteroides que se han de utilizar (prednisona). Como régimen antifúngico alternativo esta el PSC 400 mg por VO cada 12 h.

La sinusitis fúngica alérgica

Se caracteriza por recaídas de sinusitis crónica, pólipos nasales sin invasión ósea, asma, eczema o rinitis alérgica. Se pueden encontrar niveles elevados de IgE y se puede aislar *Aspergillus* spp., pero se ha asociado con otros hongos dematiáceos (*Alternaria*, *Cladosporium*, etc.). Su tratamiento es el drenaje quirúrgico endoscópico para el manejo de la obstrucción, el uso de corticosteroides (inhalados o sistémicos) y, ocasionalmente, antifúngicos;

estos han sido controversiales, y se ha recomendado el uso de itraconazol por VO.

Aspergiloma o bola fúngica

Es la presencia de una masa sólida redondeada dentro de una cavidad. Puede ser pulmonar o en los senos paranasales (el maxilar es el más comúnmente comprometido). En el ámbito pulmonar, es una complicación de enfermedad pulmonar cavitaria previa como la tuberculosis o quistes o bulas pulmonares. La mayor preocupación es la aparición de hemoptisis. En general, su manejo es expectante, sin embargo, la resección quirúrgica se puede plantear en lesiones únicas, pacientes con adecuada función pulmonar, inmunocomprometidos y en hemoptisis recurrente. Con respecto al tratamiento antifúngico, no hay consenso de su utilidad. En casos de hemoptisis, en pacientes no quirúrgicos, se ha utilizado con aceptable resultado, itraconazol y VOR por VO, instilación intracavitaria de anfotericina B y embolismo arterial para el control de la hemoptisis.

Aspergilosis pulmonar crónica

La recomendación es itraconazol 200-400 mg/día por 18 a 24 meses, con alta probabilidad de recaída en tratamientos cortos. Voriconazol constituye una alternativa para la terapia.

Conflicto de intereses

Los autores de este artículo declaran que han impartido conferencias sobre antimicóticos para los laboratorios Merk Shap and Dome y Pfizer.

Bibliografía recomendada

- Kontoyiannis DP. Invasive mycoses: strategies for effective management. *Am J Med.* 2012;125(1 Suppl):S25-38.
- Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An official american thoracic society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:96-128.
- Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W, et al. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1762-9.
- Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:27-34.
- Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE, et al. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:349-57.
- Ostrosky-Zeichner L. Invasive mycoses: diagnostic challenges. *Am J Med.* 2012;125(1 Suppl):S14-24.
- Stanzani M, Battista G, Sassi C, Lewis RE, Tolomelli G, Clissa C, et al. Computed tomographic pulmonary angiography for diagnosis of invasive mold diseases in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis.* 2012;54:610-6.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46:327-60.