

Aspergilosis pulmonar: un nuevo enfoque en la reemergencia

Dr. CARLOS GASSIOT NUÑO,¹ Dr. PEDRO PABLO PINO ALFONSO,¹ Dr. JUAN CARLOS RODRÍGUEZ VÁZQUEZ,² Dra. MARÍA M. RAMOS GÓMEZ,³ Dr. ISIDORO PÁEZ PRATS² Y Dr. JOSÉ GUNDIÁN GONZÁLEZ²

RESUMEN

La aspergilosis pulmonar es la infección micótica del pulmón más frecuente y devastadora como oportunismo reemergente. Se expresa con nuevas formas graves en el curso de neutropenias severas en trasplantados, enfermedades malignas bajo tratamiento, trasplante de médula ósea, enfermos de SIDA, etc. Se revisó un nuevo enfoque en su clasificación, así como novedosos aspectos diagnósticos y terapéuticos, a manera de actualización, en este artículo.

Descriptor DeCS: ASPERGILOSIS/quimioterapia; ASPERGILOSIS/prevenición & control; NEUMOPATÍAS FUNGICAS/quimioterapia; NEUMOPATIAS FUNGICAS/prevenición & control; TRIAZOLES/uso terapéutico; ANFOTERICINA B/uso terapéutico.

La aspergilosis constituye la infección micótica oportunista más frecuente del pulmón y la que más poder devastador ejerce en él; es la segunda causa más frecuente de enfermedad micótica sistémica, solamente superada por la candidiasis. Significativo es el hecho de que a la luz del conocimiento actual, la aspergilosis siga teniendo una alta morbilidad y mortalidad en grupos de individuos inmunodeprimidos (con enfermedades malignas, trasplantados, con SIDA, etc.) lo cual determina su condición actual de enfermedad reemergente.^{1,2}

Nuevos enfoques en la clasificación clínico-radiológica, en el diagnóstico de certeza y en la conducta terapéutica, nos inclinaron a revisar esta entidad en sus aspectos más esenciales.^{2,3}

La palabra *aspergillus* proviene del latín y significa hisopo, de ahí que fuese empleada por *Micheli*

en 1729 para denominar este género de hongos que cuenta en la actualidad con unas 150 especies. Fue *Virchow*, en el año 1856, quien relacionó a los aspergilos con enfermedad en el hombre.^{1,2}

Hoy se reconocen 5 especies como causantes de esta afección: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans*. Los aspergilos están ampliamente distribuidos por la naturaleza, se reproducen con facilidad a temperaturas altas y se encuentran con frecuencia en cereales, forrajes, algodón, algunas aves como las palomas; abundan en materiales orgánicos en descomposición. Las esporas se diseminan por el aire (conidios) y son inhaladas, lo cual explica que su sitio de crecimiento es el aparato respiratorio (senos perinasales y pulmones) a partir del cual ocurre la diseminación a otros órganos, a no ser que éstos reciban inoculación directa.²

La diversidad de cuadros clínicos a que da lugar la aspergilosis pulmonar se puede agrupar en: procesos inmunoalérgicos, saprofitismo y formas invasivas.

¹ Especialista de II Grado en Neumología.

² Especialista de I Grado en Medicina Interna.

³ Especialista de I Grado en Medicina del Trabajo.

PROCESOS INMUNOALÉRGICOS

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA (ABPA)

Esta forma de aspergilosis es consecuencia de una reacción de hipersensibilidad a las esporas inhaladas de *Aspergillus* o a focos endógenos existentes. Fue descrita por *Hinson* en 1952, se observa casi siempre en asmáticos o individuos con una base atópica, puede verse hasta en el 10 % de las fibrosis quísticas y de manera excepcional, en personas sin evidencias de enfermedad subyacente.^{2,4} Se caracteriza por episodios recurrentes de asma bronquial, eosinofilia en sangre y esputo, infiltrados pulmonares fijos o cambiantes y *test* cutáneo para *Aspergillus*, positivo. Se desencadenan reacciones inmunoalérgicas tipo I, II y III. Los pacientes se aquejan de tos, disnea y expectoran tapones mucosos en forma de moldes bronquiales, donde se puede aislar el hongo. Puede haber fiebre, astenia y pérdida de peso. A veces hay presencia de dolor torácico por reacción pleural. La repetida ocurrencia de episodios termina dañando la estructura bronquial y produce bronquiectasias.^{2,4,5}

Con la ayuda de la tomografía axial computadorizada de alta resolución (TACAR) se pueden definir los tapones mucosos y dilataciones bronquiales centrales (bronquiectasias), lo cual es típico a través de este examen. Las lesiones predominan en los lóbulos superiores. Pueden aparecer de manera ocasional niveles hidroaéreos y aspergilomas dentro de las bronquiectasias cuando los casos son crónicos. Durante los episodios agudos se pueden descubrir parches de consolidación periférica que corresponden con neumonía eosinofílica. En la actualidad, con la ayuda de este proceder, se pueden diagnosticar con gran margen de certeza todas las formas de aspergilosis. Existe una alta correlación con los hallazgos anatómicos macroscópicos.⁵⁻⁷

La evolución de la enfermedad depende de la reexposición a los ambientes donde se inhalan las esporas de aspergilos, cuadros ligeros y moderados son reversibles habitualmente; reacciones severas y mantenidas por tiempo prolongado pueden producir fibrosis.^{2,4}

GRANULOMATOSIS BRONCOCÉNTRICA

Pudiéramos considerar que este tipo de aspergilosis representa una forma de progresión o empeoramiento de la ABPA. Se produce en individuos con las mismas características descritas anteriormente, hay eosinofilia y *test* cutáneo positivo.^{2,4-6} La respuesta granulomatosa al *Aspergillus* y los aspergilomas en las paredes de las ectasias bronquiales, produce ruptura por necrosis de la pared bronquial, lo cual permanece indemne en la ABPA. En las radiografías de tórax pueden aparecer nódulos y áreas de consolidación periférica con predominio de lóbulos superiores, infiltrados lobares o segmentarios con atelectasia inclusive, todo lo cual está en relación con la pérdida de la arquitectura bronquial. En la TACAR vamos a encontrar estos hallazgos: bronquiectasias y cavitación, características de la reacción granulomatosa infecciosa, no específica de aspergilosis, pero que en correlación con lo anterior, nos permite hacer el diagnóstico. En inmunocomprometidos, constituye un alto riesgo para el desarrollo de formas diseminadas.^{2,6,7}

SAPROFITISMO: ASPERGILOMA (MICETOMA, FUNGUS BALL)

Constituye la llamada forma saprofítica o de colonización. La formación del micetoma es consecuencia del desarrollo de colonias de *Aspergillus* dentro de una magma de fibrina y moco en cavidades pulmonares que son secuelas de lesiones anteriores que mayormente corresponden a tuberculosis. Adopta una forma esférica, no adherida a las paredes, por lo que se encuentran libres en el interior de la cavidad. Otras lesiones que propician la formación de aspergilomas son la sarcoidosis, bronquiectasias, neumoconiosis, espondilitis anquilopoyética, quiste hidático, artritis reumatoide, entre otras. La gran circulación colateral que rodea las cavidades, determina el síntoma más importante: la hemoptisis, que está presente hasta en el 80 % de los casos, y que puede traer consecuencias fatales si es masiva y recurrente. Los enfermos pueden estar libres de síntomas o presentar fiebre, tos y pérdida de peso. Radiológicamente encontramos el típico *fungus ball* (masa móvil intracavitaria), que es una formación oval o

redondeada con el signo de Monod (zona curviforme y radiotransparente que rodea la porción superior de la masa como una media luna de aire), es el típico *air crescent sign* de la literatura inglesa. A veces se puede observar un anillo o círculo completo de aire alrededor de la masa. Pueden ser únicos o múltiples, con predilección por los ápices pulmonares. La movilidad del micetoma puede demostrarse con radiografías de tórax en diferentes posiciones, lo cual ayuda en el diagnóstico diferencial con otras masas intracavitarias (tumor necrosado, absceso, coágulo). Con la ayuda de la TAC se detectan aspergilomas que escapan a los exámenes simples y se puede diagnosticar la presencia de más de una lesión; también se puede demostrar la movilidad de la masa intracavitaria. El diagnóstico se confirma a través del esputo y la serología.^{2,5-9}

FORMAS INVASIVAS

Son las más graves y ocurren en pacientes inmunodeprimidos.

ASPERGILOSIS INVASIVA

Los hospederos más frecuentes son los pacientes neutropénicos con enfermedades hematológicas malignas, los trasplantados y los que padecen de enfermedades granulomatosas. La evolución casi siempre es de curso fatal con series que reportan mortalidades entre 80 - 100 %.¹⁰⁻¹² De ahí la importancia del diagnóstico precoz, la profilaxis y el tratamiento específico temprano. Hay que sospechar cuando permanezca el curso febril por más de 72 h en este tipo de paciente, pese a tratamiento antibacteriano de amplio espectro. La tos y la expectoración son mínimas y no es común la hemoptisis ni el dolor torácico.^{6,10,11}

En el 10 % de los casos, las radiografías de tórax son normales una semana antes del fallecimiento, no hay lesiones específicas, se producen lesiones nodulares tempranas, periféricas, únicas o múltiples, que progresan hacia consolidación difusa bilateral y pueden cavitarse. Con ayuda de la TAC y la TACAR se detecta precozmente la formación de nódulos centrolobulares y consolidación peribronquial.⁵⁻⁷ Se produce fungemia y diseminación a otros

órganos en el 30 % de los casos, lo que constituye la aspergilosis diseminada. Los órganos extrapulmonares más afectados son el cerebro, el corazón y el tracto gastrointestinal. El diagnóstico se realiza a través del esputo, el lavado bronquioalveolar, la biopsia transbronquial o transtorácica (percutánea) y los hemocultivos. Las pruebas serológicas son de poco valor, dada la escasa positividad si se tiene en cuenta las condiciones inmunológicas de estos enfermos y la rapidez de desarrollo de la enfermedad. La diseminación del hongo por todo el parénquima pulmonar termina produciendo insuficiencia respiratoria severa que puede causar la muerte.^{2,10-14}

ASPERGILOSIS ANGIOINVASIVA

En esta forma se producen los mismos síntomas que en la anterior, pero con un mayor daño del parénquima pulmonar que se va a caracterizar por trombosis e infartos pulmonares. Se puede presentar simulando un tromboembolismo pulmonar. Hay fiebre, tos, disnea y dolor pleural. El patrón radiológico típico es el de múltiples áreas de consolidación, puede haber cavitación con signo de Monod, lo cual hace altamente sugestivo el diagnóstico. En la TACAR, la presencia de nódulos rodeados de un halo de menor densidad (cristal nevado, *ground glass*) induce a alta sospecha del diagnóstico, aunque no es patognomónico pues puede observarse en otras entidades como la tuberculosis, la candidiasis, los citomegalovirus, el herpes simple, la granulomatosis de Wegener y el sarcoma de Kaposi. Hay reacción pleural y retracción. El signo del halo, corresponde con hemorragia alrededor de una región o área nodular de infarto. La ausencia del signo no excluye el diagnóstico. La evolución es también fatal, y presenta la más alta mortalidad.^{5-7,10,14} En los pacientes con SIDA, la aspergilosis se va a caracterizar fundamentalmente por cavitaciones; puede haber consolidación y angioinvasión.^{5,6}

ASPERGILOSIS SEMIINVASIVA

Corresponde con la antes denominada crónica necrotizante y se va a producir en formas menos severas de inmunodepresión, como el alcoholismo o

en quienes existe un daño pulmonar previo (tuberculosis antigua, enfisema, sarcoidosis). De curso subagudo o crónico, aparece fiebre, tos, expectoración, pérdida de peso. Puede haber toma pleural y pericárdica. En la radiografía hay un infiltrado en los ápices o consolidación que puede evolucionar hacia cavitaciones con formación de uno o varios aspergilomas. Los hallazgos en la TAC son los de consolidaciones periféricas con predominio de lóbulos superiores y pueden ser bilaterales, es rara la invasión vascular. Evoluciona en meses y conduce a la cavitación y a múltiples *fungus ball*. Excepcionalmente participa todo un pulmón y la hemoptisis es rara.^{5,6,15}

ASPERGILOSIS DISEMINADA

Expuesta como parte de la evolución en la forma invasiva, por concepto la denominamos cuando se demuestra la fungemia (hemocultivo positivo a *Aspergillus*) o cuando están afectados 2 o más órganos no contiguos.

OTRAS FORMAS DE ASPERGILOSIS PULMONAR

Estas son: la traqueobronquitis, el absceso y la neumonía que no difieren de lo ya conocido para estas formas de inflamación infecciosa pulmonar. La aspergilosis de otros órganos y tejidos puede encontrarse a cualquier nivel de la economía, con más frecuencia en los senos perinasales, SNC, corazón y tracto gastrointestinal. Se han descrito osteomielitis, formas renales, cutáneas y oftálmicas de esta infección.^{2,9,15,16}

INVESTIGACIONES ESENCIALES

Pruebas serológicas. Van a ser útiles en las formas de aspergilosis donde no hay inmunodepresión severa. Son positivas en el 70 % de la ABPA, en el 90 % de los aspergilomas y en las formas semiinvasivas. En los pacientes que desarrollan formas invasivas y diseminadas (asociado siempre a gran deterioro de la inmunidad) la positividad de las pruebas serológicas es muy baja y contribuye poco al diagnóstico.¹⁻³

Se preconizan las pruebas de PRECIPITINAS y LPA (Pasteurex *Aspergillus*, Diagnostic Pasteur). Más novedosas son la determinación de ácidos nucleicos y el diagnóstico molecular (PCR).^{2,3}

Prueba cutánea. Como hemos conocido, es útil sólo en las formas de ABPA y granulomatosis broncocéntrica.^{2,5}

Exámenes microbiológicos y cultivos. Cualquier fluido o secreción corporal puede ser analizado para detectar las esporas e hifas septadas del micelio aspergilar en el examen directo, pero los más importantes son el esputo, el lavado bronquioalveolar y los hemocultivos. Otros: orina, LCR, líquido pleural y pericárdico. Tiene gran valor el cultivo positivo para aspergilos en muestras que normalmente son estériles.^{2,10,14}

Biopsias. De gran utilidad la transbronquial, la percutánea y a veces hay que obtener la muestra por toracotomía.^{2,13,14}

Estudios radiológicos. Los hallazgos imagenológicos fueron descritos con cada una de las formas de aspergilosis, nos interesa resaltar la importancia de la TAC de alta resolución, en la detección precoz de las formas invasivas, cuando éstas escapan en los exámenes simples. Permite además una caracterización de todos los tipos de aspergilosis pulmonar.^{5-7,13}

TRATAMIENTO

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA. GRANULOMATOSIS BRONCOCÉNTRICA.

No se utilizan antifúngicos, excepto cuando hay que tratar focos endógenos (sinusitis, micetomas). Es importante evitar la reexposición a los ambientes donde son inhaladas las esporas del hongo.^{2,8,9}

Se prescribe el uso de esteroides: prednisona a 1 mg/kg/d hasta que se negativicen las lesiones radiológicas, a partir de esto se disminuye a 0,5 mg/kg/d. durante 2 sem., luego de lo cual se establece un régimen de días alternos por un período de 3 - 6 meses. No hemos encontrado reportes de experiencias con el uso de esteroides inhalados. Son beneficiosos los broncodilatadores, el drenaje postural y la fisioterapia respiratoria.^{2,8,9}

ASPERGILOMAS

Para este tipo de aspergilosis saprofitica el tratamiento de eleccion sigue siendo el quirurgico. Esta indicado ante la presencia de hemoptisis recidivante o severa, o por riesgos de diseminacion en los estados de depresion inmunologica.^{8,9}

Muchos pacientes con aspergilomas presentan enfermedades previas subyacentes como enfisemas, bronquiectasias, lesiones tuberculosas antiguas y en general fibrosis, por lo cual tienen una baja reserva funcional respiratoria. La insuficiencia respiratoria es la primera causa de muerte en pacientes operados de micetomas, de ahí la importancia de una buena valoración de la capacidad ventilatoria en estos enfermos para someterlos al tratamiento quirurgico, así como de una adecuada fisioterapia preoperatoria y posoperatoria. Debe tenerse en cuenta que la técnica quirurgica es difícil por la presencia de sínfisis pleurales y sinequias interlobares. Otras complicaciones frecuentes son el sangramiento, la fístula y el empiema.^{8,9,15,17}

Se han descrito modalidades de tratamiento quirurgico cuando no es posible la resección pulmonar, como son la cavernostomía, la embolización y el tratamiento intracavitario percutáneo. La cavernostomía y el tratamiento intracavitario por catéter percutáneo se utiliza en lesiones periféricas y permiten tanto el drenaje de la cavidad como la instilación de sustancias antifungicas (anfotericin B: 40 mg/d.). Tienen el riesgo de sangramiento, broncospasma y empiema. La embolización es un proceder que algunos precognizan como paso previo a los anteriores, ya que se reduce el sangramiento del micetoma, pero la gran circulación colateral que rodea la lesión (arterias bronquiales, intercostales, mamarias y diafragmáticas) no permite su obliteración total. Puede realizarse sellaje de la cavidad con injerto muscular. En lesiones asequibles por fibrobroncoscopia se realiza la instilación del antifungico a través de la vía endobronquial.^{8,9,15,17}

MEDICAMENTOS ANTIFUNGICOS: ASPERGILOSIS INVASIVAS Y DISEMINADAS

El medicamento de eleccion es el anfotericin B (AB): dosis de 0,5 - 1,5 mg/kg/d.

El uso de fórmulas lipídicas (AmBisome, ABCL, ABCD) se preserva para casos con daño renal o necesidad de dosis mayores al AB convencional. Se puede emplear el itraconazol a dosis de 8 - 10 mg/kg/d. y el voriconazol, de reciente adquisición, a dosis de 6 mg/kg/d. con buenos resultados. Los triazoles también se indican de manera profiláctica en los pacientes inmunodeprimidos para evitar la adquisición de estas infecciones.^{2,10-12,16-21}

En pacientes inmunodeprimidos se puede usar como profilaxis la administración de triazoles (fluconazol, itraconazol). Otras medidas profilácticas como el uso de aerosoles de anfotericin B no reportan buenos resultados.^{2,10,12,16,21}

Ante la sospecha de aspergilosis invasiva debe iniciarse tratamiento específico, ya que ganar tiempo es ganar vidas.

La combinación de los antifungicos con la cirugía ha mejorado la supervivencia de los pacientes con aspergilosis invasiva.^{10,11,13,22,23}

SUMMARY

Pulmonary aspergillosis is the more frequent and destructive lung mitotic infection as reemergent opportunistic agent. Is characterized by new forms during severe neutropenias in patients undergoing to transplantation, malignant diseases under treatment, bone marrow transplantation, AIDS patients, etc. In this paper, a new approach to its classification, as well as novel diagnostic and therapeutic features are reviewed by way of updating.

Subject headings: ASPERGILLOSIS/drug therapy; ASPERGILLOSIS/prevention & control; LUNG DISEASES, FUNGAL/drug therapy; LUNG DISEASES, FUNGAL/prevention & control; TRIAZOLES/therapeutic use; AMPHOTERICIN B/therapeutic use.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kappe R. Fungal pulmonary infections. *Curr Opin Infect* 1997;10:123-7.
2. Richardson MD. Fungal infection diagnosis and management. Ed. Balck. Sci. Pub; Edi. Offices, 1993. pp. 2-43.
3. Walsh, TJ. Recent progress and current problems in treatment of invasive fungal infections in neutropenic patients. *Clin Med North Am* 1996;90(2):365-400.
4. Litzky LA. The pathology in fungal disease in the lung. *Semin Roentgen* 1996;31(1):4-13.

5. Logan PM. CT manifestations of pulmonary aspergillosis. *Crit Rev Diag Imag* 1996;31(1):1-37.
6. Logan PM. High resolution tomography and pathologic findings in pulmonary aspergillosis: a pictorial Assay. *Thor Radiol* 1996;47(6):444.
7. Thompson BH. Varied radiologic appearances of pulmonary aspergillosis. *Radiographic* 1995;15(6):1273-84.
8. Chen JCH. Surgical treatment for pulmonary aspergilloma: a 28 years experience. *Thorax* 1997;62(9):810-3.
9. Torres-Melero J. Tratamiento quirúrgico del aspergiloma pulmonar. *Arch Broncon* 1995;31(2):68-72.
10. Von Eiff M. Pulmonary aspergillosis: early diagnosis improves survival. *Respiration* 1995;62(6):341-7.
11. Andress E. Curative antifungal treatment of invasive aspergillosis. *Rev Pneumol Clin* 1995;51(4):128-31.
12. Sato A. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis treated with itraconazole and inhaled amphotericin B. *Nippon Kyobu Shikken Gakkai Zasshi* 1995;33(10):1141-5.
13. Caillot D. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic CT scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997;15(1):39-147.
14. Lemos LB. Bronchioalveolar lavage for diagnosis of fungal disease. *Acta Cytol* 1995;39(6):1101-11.
15. Arguelles Y. Aspergilomas múltiples en pacientes con sarcoidosis. *Arch Bronconeum* 1995;31(4):190-2.
16. Barbera J. Aspergilosis diseminada en pacientes con SIDA. *Med Clin* 1994;103(3):101-4.
17. Ortiz J. Alternativas terapéuticas para los aspergilomas pulmonares en pacientes no quirúrgicos. *Arch Broncon* 1995;31(2):83-5
18. Kroger W. Experience with liposomal amphotericin B in 60 patients undergoing high-dose therapy and bone marrow or peripheral blood stem cell transplatation. *Br J Haematol* 1995;91(3):684-90.
19. Mannees GP. Liposomal Anphotericin B in three lung transplant recipients. *J Herth Transp* 1995;14(4):781-4.
20. Diot P. Deposition of amphotericin B aerosoles in pulmonary aspergillosis. *Eur Resp J* 1995;8(8):1263-8.
21. Behre GF. Aerosol amphotericin B inhalations for prevention of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic cancer patients. *Ann Haematol* 1995;71(6):287-91.
22. Bernard A. Emergency lung resection for invasive aspergillosis in neutropenic patients. *Ann Chir* 1995;49(9):849-53.
23. Crawford SW. Aspergillosis in the ICU: the glass half empty? *Intensive Care Med* 1996;22:1291-3.

Recibido; 22 de julio de 1998. Aprobado: 15 de agosto de 1998.

Dr. *Carlos Gassiot Nuño*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro 701, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.