

M^a Isabel Tejada
Santiago Salso
José Barberán

Aspergilosis pulmonar en pacientes no neutropénicos

Hospital Madrid Universitario Montepríncipe. Universidad San Pablo-CEU. Madrid.

RESUMEN

La incidencia de la aspergilosis pulmonar invasora (API) está aumentando entre los pacientes no neutropénicos en los últimos años. La dificultad del diagnóstico precoz en estos pacientes implica un retraso en el inicio del tratamiento adecuado y una mayor mortalidad.

Palabras clave: *Aspergillus*, aspergilosis pulmonar invasora, paciente no neutropénico

Invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients

ABSTRACT

The incidence of invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is increasing among non-neutropenic patients in recent years. The difficulty of early diagnosis in these patients involves a delay in the onset of adequate treatment and higher mortality.

Key words: *Aspergillus*, invasive pulmonary aspergillosis, non-neutropenic patients

EPIDEMIOLOGÍA

La aspergilosis pulmonar invasora (API) es una infección oportunista que clásicamente ocurre en pacientes con neoplasias hematológicas con inmunodepresión prolongada (menos de 200 neutrófilos durante más de 21 días) y particularmente receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. En el *Proyecto Aurora* se evidenció que hasta un 4,6% de pacientes hematológicos sufrieron infecciones por hongos, de las que

un 40% estaban causadas por *Aspergillus*. La prevalencia de estos procesos era menor en receptores de trasplante de órgano sólido, tanto hepático como pulmonar, con tasas del 9 y 21%, respectivamente¹.

En los últimos años se ha comprobado que la incidencia de API ha aumentado en pacientes no neutropénicos y se han descrito determinados grupos de riesgo como la EPOC avanzada, conectivopatías en tratamiento con esteroides, cirrosis descompensada y tumores sólidos²⁻⁴.

La API, además de las formas crónicas, está bien documentada en los pacientes con EPOC que presentan alteración importante del aparato mucociliar, han recibido antibióticos de amplio espectro y esteroides que inhiben los macrófagos alveolares^{5,6}.

En la hepatopatía, la API no es tan frecuente, pero se ha observado tanto en los fracasos agudos como en los últimos estadios evolutivos de las formas crónicas. Más del 50% de estos pacientes estaban en tratamiento con esteroides⁷.

En los pacientes con tumores sólidos la API aparece en las fases avanzadas y se presenta como nódulos y cavitaciones⁸.

Muchos de estos pacientes, pertenecientes a los grupos de riesgo antes comentados, estaban ingresados en unidades de cuidados intensivos con sepsis severa. La inmunodepresión por el ciclo bifásico de la sepsis, con una fase inicial de inflamación seguida de una fase de inmunoparálisis y desactivación de los neutrófilos, podría explicar la API^{9,10}.

MORTALIDAD

En contra de lo esperado, la mortalidad de la API en pacientes no neutropénicos es mayor que en los neutropénicos (74-90% vs. 60-66%)². La razón parece estar en el retraso diagnóstico de la API en el primer grupo por falta de sospecha clínica. Por tanto, estos enfermos reciben inicialmente antibióticos de forma empírica y sólo ante el fracaso se pautan antifúngicos.

Correspondencia:
José Barberán
Hospital Madrid Universitario Montepríncipe Universidad CEU San Pablo, Madrid, Spain.
E-mail: barberan60@gmail.com.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de la API en el paciente no neutropénico constituye un reto por la falta de especificidad de la sintomatología y en muchos casos se hace *post-mortem*. El signo del halo, de gran valor en los neutropénicos, no es frecuente fuera de este colectivo. Para ser precoz en el diagnóstico es necesario tener un alto índice de sospecha de la enfermedad que debe basarse en el conocimiento de la misma y en los factores de riesgo que la favorecen como la corticoterapia prolongada en las enfermedades antes señaladas: EPOC, conectivopatías, cirrosis, etc^{11,12}.

La dificultad del diagnóstico microbiológico radica en la distinción entre colonización e infección. La biopsia pulmonar (*gold standard*) mediante técnicas invasivas no siempre es factible en estos pacientes por su condición previa. La determinación del galactomanano (antígeno exclusivo de la pared de *Aspergillus* spp.) en sangre sólo está validada en el paciente neutropénico, y además no es frecuente encontrar concentraciones elevadas de este antígeno en suero^{11,12}. Sin embargo, su determinación en el lavado broncoalveolar fuera de este colectivo, sí ha demostrado una buena sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la API en pacientes con EPOC¹³.

La categorización de la API en el paciente neutropénico como probada, posible o probable, propuesta por el grupo consenso de EORTC/MSG, no es aplicable al paciente no hematológico, motivo por el cual se han propuesto algunos algoritmos en pacientes con EPOC¹⁴⁻¹⁶.

TRATAMIENTO

Voriconazol junto a anfotericina B liposomal siguen constituyendo el tratamiento de elección en la API¹⁷. Recientemente en un estudio randomizado, doble ciego, se ha comparado la eficacia de voriconazol frente a una combinación de voriconazol con anidulafungina en el tratamiento de la API, encontrando con la combinación una reducción en las tasas de mortalidad a 6 semanas de más de un 8%¹⁸. En otro estudio reciente ha comparado voriconazol con isavuconazol sin hallar diferencias significativas en la mortalidad a las 6 semanas (20% vs 19%)¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- Montagna MT, De Giglio O, Napoli C, Lovero G, Caggiano G, De Lia M, et al. Invasive Fungal Infections in Patients with Hematologic Malignancies (Aurora Project): Lights and Shadows During 18-Months Surveillance. *J Mol Sci* 2012; 13: 774-87.
- Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and non neutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis* 2006; 43:577-84.
- Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 170:621-5.
- Garbino J, Fluckiger U, Elzi L, Imhof A, Bille J, Zimmerli S. Survey of aspergillosis in non-neutropenic patients in Swiss teaching hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1366-71.
- Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, Muñoz P, Pozo T, Peláez T et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:870-7.
- Barberán J, Sanz F, Hernandez JL, Merlos S, Malmierca E, Garcia-Perez FJ et al. Clinical features of invasive pulmonary aspergillosis vs. colonization in COPD patients distributed by gold stage. *J Infect* 2012; 65: 447-52.
- Falcone M, Massetti AP, Russo A, Vullo V, Venditti M. Invasive aspergillosis in patients with liver disease. *Med Mycol* 2011; 49:406-13.
- Peghin M, Ruiz-Camps I, Garcia-Vidal C, Cervera C, Andreu J, Martin M et al. Unusual forms of subacute invasive pulmonary aspergillosis in patients with solid tumors. *J Infect*. 2014; 69:387-95.
- Álvarez Lerma F, Olaechea Astigarraga P, Palomar Martínez M, Rodríguez Carvajal M, Machado Casase JF, Jiménez Quintana MM, et al. Grupo de estudio ENVIN-HELICS. Infecciones respiratorias por *Aspergillus* spp. en pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos. *Med Intensiva* 2015;39:149-59.
- Barberán J, Mensa J. Aspergilosis pulmonar invasiva en el enfermo con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Iberoam Micol* 2014; 31:237-41.
- Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Misset B, Meersseman W, Cardoso T. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Crit Care* 2015 Jan 12;19:7.
- Barberán J, Candel FJ, Arribi A. How should we approach *Aspergillus* in lung secretions of patients with COPD? *Rev Esp Quimioter* 2016 29(4):175-82.
- Hoenigl M, Prattes J, Spiess B, Wagner J, Pruellner F, Raggam RB et al. Performance of Galactomannan, Beta-D-Glucan, *Aspergillus* Lateral-Flow Device, Conventional Culture, and PCR Tests with Bronchoalveolar Lavage Fluid for Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2014; 52:2039-45.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T 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.
- Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007, 30:782-800.
- Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselsaers N, et al. AspiCUS Study Investigators. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:56-64.
- Bassetti M, Righi E, De Pascale G, De Gaudio R, Giarratano A, Mazzei T, et al. How to manage aspergillosis in non-neutropenic intensive care unit patients. *Crit Care* 2014; 18:458.

18. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 162:81-9.
19. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387(10020):760-9.