

La enfermedad fúngica invasora (EFI) por hongos filamentosos ha aumentado en frecuencia durante la última década. Este incremento se debe, por una parte, a la existencia de un mayor número de pacientes en riesgo, por someterse a tratamientos inmunosupresores o terapias invasivas y, por otra, a la mejora de los métodos diagnósticos microbiológicos y de las pruebas de imagen, especialmente la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR). Sin embargo, a pesar del diagnóstico más precoz y del uso de los nuevos antifúngicos la EFI continúa asociándose con una elevada morbimortalidad. La tasa de mortalidad media relacionada con la aspergilosis invasora (AI) es superior al 50% en algunos grupos de pacientes hematológicos, como los pacientes con leucemia aguda o los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

Aunque el agente etiológico más frecuente continúa siendo *Aspergillus fumigatus*, el número de especies capaces de causar enfermedad invasora ha aumentado considerablemente. Así, en los últimos años se han incrementado las infecciones por otras especies de *Aspergillus*, como también las causadas por los géneros *Fusarium*, *Scedosporium* y los hongos mucorales. Estas infecciones son más difíciles de diagnosticar y tratar, ya que estos hongos emergentes suelen ser más resistentes a los antifúngicos disponibles, por lo que se asocian con una mayor mortalidad

## **Aspergilosis invasora en el paciente hematológico**

### **Epidemiología**

La incidencia de EFI-HF probada o probable en los pacientes hematológicos de riesgo oscila entre el 4 y el 22%, tratándose de AI en la mayoría de los casos. Sin embargo, la verdadera dimensión del problema puede ser aún mayor, ya que es sabido que los métodos diagnósticos actuales no son suficientemente sensibles para detectar todos los casos de AI/EFI-HF en el huésped inmunodeprimido. En la mayor serie de autopsias (n=1.017) en pacientes con hemopatías malignas del MD Anderson Cancer Center, durante el periodo 1989-2003, la proporción de EFI probada por necropsia fue del 31%, la mayoría de las cuales (75%) se diagnosticaron en ese momento<sup>3,13</sup>.

Respecto a las especies de *Aspergillus*, aunque en otros países europeos se ha encontrado un significativo aumento de AI por especies como *A. flavus* o *A. terreus*, en nuestro país la predominante como patógeno en el paciente hematológico sigue siendo *A. fumigatus*

### **Factores de riesgo**

Los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de AI en el paciente hematológico se pueden agrupar en aquellos que dependen del paciente y su situación clínica (factores del huésped), los relacionados con el tratamiento recibido, los específicos de los pacientes que se someten a un trasplante hematopoyético (procedimiento, donante, complicaciones), los relativos a las condiciones medioambientales y, finalmente, los derivados de la patogenicidad o virulencia intrínseca de cada especie de *Aspergillus*

El principal factor de riesgo del huésped es la neutropenia profunda y prolongada. Está bien establecido que a partir de unos 10 días de neutropenia el riesgo de aspergilosis se incrementa en relación directa con la duración de la neutropen. Además, la neutropenia inducida por quimioterapia se asocia con linfopenia (particularmente la de las poblaciones T), así como con alteraciones del sistema mononuclear fagocítico, que constituyen también factores de riesgo para el desarrollo de AI. Determinadas enfermedades hematológicas (LAM, LAL, SMD, aplasia medular, mieloma múltiple), el estatus de enfermedad avanzada (presentación, enfermedad refractaria al tratamiento, recidiva) y la mayor edad del paciente suponen también mayor riesgo relativo de AI. Algunos factores biológicos, como la hiperglucemia persistente, la acidosis o la malnutrición pueden influir de forma adversa sobre los mecanismos inmunitarios del paciente y aumentar el riesgo de sufrir AI. Un deficiente estado general y la existencia de disfunciones orgánicas (renal y hepática, pulmonar fundamentalmente) favorecen también la presentación de AI. El antecedente de AI es otro factor predisponente bien conocido. Aproximadamente un 30-50% de los pacientes con AI previa presentan una reactivación durante un nuevo episodio de neutropenia o durante un trasplante si no se ha empleado la profilaxis secundaria adecuada.

## **Formas clínicas**

Dado que la puerta de entrada suele ser la vía respiratoria, las dos formas más habituales de la AI primaria son la aspergilosis rinosinusal aguda y, sobre todo, la aspergilosis pulmonar invasora (API). La AI puede presentarse inicialmente como fiebre aislada. La infección más avanzada puede ocasionar dolor o congestión de los senos paranasales, tos, dolor torácico de características pleuríticas y hemoptisis.

La clínica de la API es muy inespecífica, en forma de tos, disnea o fiebre. La existencia de dolor torácico y hemoptisis se explica por la invasión y la obstrucción de una o varias arterias por émbolos fúngicos. Por otra parte, en el curso de la evolución de la API puede producirse cavitación de una o varias lesiones pulmonares y dar lugar a un neumotórax o a una hemoptisis más o menos masiva. Estas manifestaciones, aunque pueden tener una elevada morbilidad, no reflejan necesariamente progresión de la AI, sino que suelen presentarse durante el proceso de resolución, a menudo coincidiendo con la recuperación del recuento de neutrófilos, a modo de síndrome de reconstitución inmune. Se han definido dos patrones histopatológicos distintos de API según la situación clínica. Así, la API de los pacientes leucémicos con neutropenia se caracteriza por la abundante presencia de hifas angioinvasoras y extensa necrosis tisular coagulativa (no inflamatoria). En contraste, en la API de los pacientes trasplantados con EICH se observa escasa presencia fúngica e intensa inflamación de carácter neutrofílico. Debido al rápido crecimiento del hongo y a la diseminación hematogena tras la angioinvasión, la infección puede alcanzar el sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal y otras localizaciones u órganos (peritoneo, piel, ojo, corazón, vía respiratoria, tracto urinario, suprarrenales, hígado, bazo, tiroides, hueso, oído, ganglio linfático, etcétera).

La AI rinosinusal aguda se caracteriza por la invasión de la mucosa con infarto y la extensión centrífuga hacia estructuras contiguas y el endocráneo (AI rinocerebral). Su sintomatología puede incluir congestión nasal, dolor rinosinusal u orbitario, cefalea, ceguera monocular, epistaxis, fiebre, tumefacción y proptosis.

Las pruebas de imagen de la aspergilosis sinusal pueden mostrar opacificación de senos con erosión del septo nasal, erosión ósea en la órbita o en el paladar duro. Las pruebas de

imagen en la aspergilosis pulmonar revelan nódulos, signo del halo, bronconeumonía, consolidación lobar, neumonía segmentaria y lesiones cavitadas. El diagnóstico precoz de la aspergilosis es importante para mejorar los resultados terapéuticos. El aislamiento del hongo en el lavado broncoalveolar (LBA) o en muestras de las lesiones obtenidas mediante punción o biopsia tiene una sensibilidad limitada. La detección de galactomanano en suero y en líquido del LBA puede mejorar la detección precoz de la aspergilosis y complementa a la TACAR. Otras pruebas diagnósticas como la detección de  $\beta$ -D-glucano y la detección de ADN de *Aspergillus* por PCR pueden ser útiles, pero no están plenamente incorporadas a la práctica asistencial.

### **Tratamiento de la aspergilosis invasora**

El tratamiento antifúngico de la AI ha cambiado considerablemente en las dos últimas décadas con la llegada de nuevos antifúngicos. Del uso empírico casi exclusivo de la anfotericina B desoxicolato (ABD) en las dos últimas décadas del siglo XX se ha pasado al empleo de fármacos como las formulaciones lipídicas de anfotericina B, las candinas y los azoles de amplio espectro, de igual o superior eficacia, menos tóxicos y mejor tolerados.

La justificación del tratamiento empírico se basa en dos estudios realizados con ABD hace ya 30 años, cuando no se disponía de las técnicas diagnósticas actuales, en los que se redujo la incidencia y mortalidad de la AI/EFI. Más recientemente, han adquirido esta indicación las formulaciones lipídicas de anfotericina B y de la caspofungina. Actualmente, el tratamiento empírico se aconseja en los pacientes hematológicos con riesgo intermedio o alto de EFI que presenten fiebre prolongada sin foco aparente, a pesar del tratamiento antibiótico con antibacterianos de amplio espectro.

El concepto de tratamiento anticipado aplicado a la EFI (administración de antifúngicos en pacientes con positividad del galactomanano o presencia de una imagen compatible con EFI en la TAC de tórax o de senos paranasales) se propuso en 2005, con el objetivo de reducir el número de pacientes que reciben tratamiento empírico, manteniendo la precocidad del mismo. Pero este objetivo no siempre se alcanza debido, entre otros aspectos, a la demora en disponer de los resultados del laboratorio, la relativamente baja sensibilidad del galactomanano en algunas circunstancias y la poca especificidad de la

imagen radiológica. El tratamiento dirigido consiste en el empleo de antifúngicos cuando hay pruebas concluyentes de EFI. El antifúngico de elección para el tratamiento de la AI en el paciente hematológico es el voriconazol, siendo la anfotericina B liposómica una buena alternativa terapéutica

### **Infecciones por hongos emergentes**

Las EFI causadas por hongos filamentosos emergentes han incrementado su incidencia durante las últimas dos décadas, aunque son menos frecuentes en Europa que en EE. UU. y se asocian a tasas muy elevadas de morbimortalidad (65-90%), especialmente en los pacientes hematológicos. En estos pacientes se han descrito infecciones producidas por mucorales (*Mucor*, *Rhizopus* y *Absidia*) y otros mohos (*Fusarium*, *Scedosporium*, *Acremonium*, *Penicillium*, *Paecilomyces* y *Trichoderma*).

Las infecciones producidas por otros hongos filamentosos, aunque pueden tener rasgos diferenciales, se asemejan en muchos casos a la AI y tienden a diseminarse con mayor frecuencia. Las infecciones por especies del género *Fusarium* suelen ocasionar lesiones cutáneas, y el aislamiento del hongo en el hemocultivo es más frecuente. Las infecciones producidas por mucorales suelen afectar a la esfera rinocerebral, maxilar y pulmonar con diseminación a otros órganos. Las imágenes radiológicas de las infecciones producidas por hongos filamentosos emergentes suelen ser indistinguibles de las de la AI, por lo que técnicas más agresivas, como la biopsia de la zona afectada, suelen ser necesarias para el diagnóstico etiológico. Nuevas técnicas de biología molecular, como la PCR panfúngica, serán probablemente útiles en el diagnóstico de estas infecciones.

### **Mucormicosis**

Los factores de riesgo para la mucormicosis en los pacientes hematológicos incluyen la neutropenia prolongada, los corticoides, la diabetes y la sobrecarga de hierro. Se manifiesta típicamente con afectación pulmonar, sinusal, sinoorbitaria, rinocerebral o cutánea. Los pacientes con mucormicosis pulmonar pueden presentar tos, hemoptisis, dolor pleurítico y nódulos pulmonares, únicos o múltiples, que pueden mostrar un signo del halo invertido. En la enfermedad rinocerebral son comunes la fiebre, el dolor facial y la cefalea. La

extensión por contigüidad puede afectar la órbita con proptosis y paresia de la musculatura extraocular, afectación del paladar duro y extensión al cerebro. La invasión de las venas que drenan los senos etmoidales y las órbitas puede dar trombosis del seno cavernoso. Una escara en el paladar o en los cornetes nasales es sugestiva de mucormicosis, pero otros hongos filamentosos pueden producir hallazgos similares. La enfermedad cutánea primaria aislada puede seguir a un traumatismo mínimo.

### **Fusariosis**

Las infecciones por *Fusarium* en pacientes hematológicos causan enfermedad sinopulmonar y diseminada. La neutropenia prolongada es el factor de riesgo más común. La puerta de entrada suele ser el tracto sinopulmonar, pero también puede ser por infección periungueal (onicomicosis, paroniquia y celulitis) y de tejidos blandos. Aproximadamente en la mitad de los casos se documenta fungemia. Las lesiones cutáneas múltiples por diseminación hematógena son frecuentes y suelen permitir el diagnóstico mediante biopsia. Otros sitios de infección incluyen el SNC, el hueso, las articulaciones, los ojos y el hígado. La identificación y el desbridamiento precoz de las lesiones localizadas en la piel pueden salvar la vida del paciente.

### **Escedosporiasis**

Las infecciones por *Scedosporium* causan enfermedad sinopulmonar y diseminación al SNC, que son histológicamente indistinguibles de las causadas por *Aspergillus* y *Fusarium*. Dado que *Scedosporium apiospermum* es a menudo resistente a la anfotericina B, pero sensible al voriconazol y al posaconazol, establecer el diagnóstico microbiológico es importante para la elección del tratamiento.

*Scedosporium prolificans*, por su parte, produce una enfermedad diseminada con una presentación similar a aquella de *Aspergillus*, pero es resistente a todos los antifúngicos

disponibles. La reversión de la inmunosupresión y la resección quirúrgica son claves para el tratamiento de las infecciones causadas por *S. prolificans*.