

# ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA COMO COMPLICACIÓN DE UNA NEUMOPATÍA. DESCRIPCIÓN DE 9 CASOS DEL ÁREA DE LUGO Y MONFORTE

*Alejandro Veres Racamonde. Sección de Neumología. Hospital Xeral de Lugo*

*Luis Pérez de Llano. Sección de Neumología. Hospital Xeral de Lugo*

*Alfonso Mateos Colino. Sección de Neumología. Hospital de Monforte de Lemos. Lugo*

*Fernando Molina Nieto. Sección de Neumología. Hospital Xeral de Lugo*

*Asunción Rodríguez Feijoo. Servicio de Microbiología. Hospital Xeral de Lugo*

*Javier Pérez Valcárcel. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Monforte de Lemos. Lugo*

## Resumen

La Aspergillosis Pulmonar Invasiva (API) es una infección grave, con una elevada mortalidad, que habitualmente se presenta en enfermos inmunodeprimidos. Sin embargo, se diagnostica cada vez con mayor frecuencia como complicación de enfermedades pulmonares crónicas o como consecuencia del tratamiento en ellas prescrito.

### OBJETIVO

Describir la clínica y el tratamiento de los pacientes de nuestra área que sufrieron una API en el contexto de una enfermedad respiratoria.

### MÉTODO

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes que, en los últimos 5 años, habían sido diagnosticados de API en el área de Lugo y Monforte. Se incluyeron aquellos casos que presentaron la infección como complicación de una enfermedad pulmonar y se excluyeron los casos con enfermedad hematológica, neoplásica, o reumatológica.

### RESULTADOS

Se incluyeron 9 pacientes con API (7 varones y 2 mujeres) con una edad media de  $69,3 \pm 8$  años (R 54-81); La enfermedad de base era una EPOC en 4 casos, asma en otros dos y dos pacientes estaban diagnosticados de fibrosis pulmonar idiopática [FPI] (uno de ellos había sido sometido a trasplante unipulmonar 5 años antes) y el enfermo restante había sufrido un traumatismo costal con contusión pulmonar. En el momento en el que la API se desarrolló, 5 pacientes recibían esteroides, uno ciclofosfamida (FPI) y otra enferma (trasplantada de pulmón) la asociación de tacrolimus, micofenolato y esteroides orales. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 18 días ( $\pm 13,3$ ). El TAC Torácico mostró infiltrados cavitados en 4 enfermos. El diagnóstico se consideró definitivo en 3 casos y probable en 6. Cuatro pacientes recibieron ventilación mecánica y siete fallecieron. El tratamiento antifúngico más utilizado fue el voriconazol.

### CONCLUSIONES

La API es una complicación infrecuente pero no excepcional de pacientes con enfermedades pulmonares. En la mayoría de los casos estos pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor. Su pronóstico es grave y su mortalidad elevada. Quizás un diagnóstico más rápido y la asociación de varios fármacos pudieran reducir estas elevadas cifras de fracaso terapéutico.

### PALABRAS CLAVE

aspergilosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, esteroides.

*Correspondencia:*

*Alejandro Veres Racamonde*

*alvera@separ.es*

## Introducción

La aspergilosis pulmonar invasiva (API) es una de las principales causas de morbimortalidad en el paciente inmunocomprometido. Los ingresos prolongados, tratamientos inmunosupresores, el uso de antibióticos de amplio espectro y la comorbilidad contribuyen a su aparición<sup>1</sup>. Recientemente, se han publicado artículos que demuestran la creciente preocupación ante el aumento de casos de API en pacientes de bajo riesgo de la infección<sup>2-4</sup>. En particular la EPOC - especialmente si coexiste un tratamiento con corticoides - se ha mostrado como un factor de riesgo que en los últimos años, ha aumentado su peso específico<sup>5-8</sup>

La intención de este artículo es apuntar nuestra experiencia en pacientes diagnosticados de API que han desarrollado la enfermedad como complicación de una enfermedad pulmonar, valorando los factores de riesgo, el tiempo que se tardó en diagnosticar la infección, los síntomas, las manifestaciones radiológicas, la evolución y el tratamiento.

## Método

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de todos los pacientes en los que se aisló en muestras respiratorias *Aspergillus* spp durante los últimos 5 años (Feb2000-Ene2005) en los hospitales Xeral de Lugo y Comarcal de Monforte. Para el diagnóstico de API se adoptaron los criterios definidos por la EORTC/MSG9 clasificándose los casos como probables o definitivos. Se incluyeron únicamente los enfermos en los que la API sobrevino

como complicación de una enfermedad pulmonar. Se excluyeron aquellos pacientes diagnosticados de enfermedad hematológica, SIDA, vasculitis, neoplasias y otros procesos en los el tratamiento inmunosupresor fue indicado por un proceso no respiratorio.

Se exponen los resultados como media y desviación estándar.

## Resultados

Se incluyeron 9 pacientes con API, 7 varones y 2 mujeres cuya edad media fue de 69,3 +/-8 años (rango 54-81). La enfermedad de base fue una EPOC en 4 pacientes (uno de ellos tenía además neumoconiosis asociada), asma en dos casos, fibrosis pulmonar en otros 2 (en un caso se había llevado a cabo un trasplante unipulmonar), y el otro paciente había ingresado por un traumatismo costal con contusión pulmonar. De estos 9 pacientes, 5 recibían esteroides en el momento del diagnóstico, uno estaba siendo tratado con ciclofosfamida y otro (la paciente trasplantada) seguía una pauta de tacrolimus y micofenolato (ver Tabla 1).

Todos los pacientes tenían fiebre y disnea en reposo en el momento del diagnóstico. Ocho de ellos, además, presentaban expectoración purulenta, dos hemoptisis de escasa cuantía y uno dolor torácico.

El TAC Torácico mostró infiltrados pulmonares unilaterales en 5 pacientes (en 2 de ellos había, además, cavitación), infiltrados bilaterales en 2, (con cavitación en ambos casos) (Figura 1) y en el resto (un paciente con

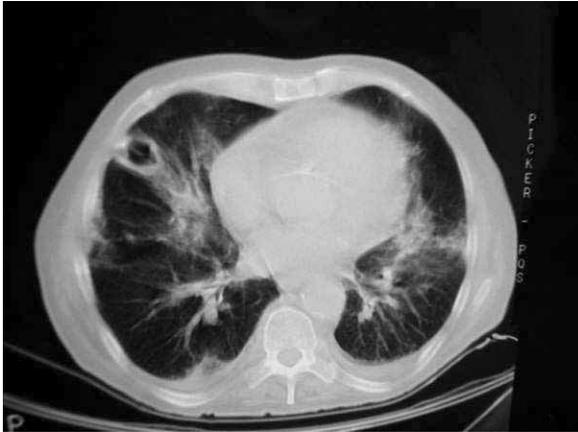
Tabla 1 Características de los pacientes.

Nº	Edad	Sexo	Neumopatía base	inmunosupresores (días)	Fecha inicio síntomas	*Tº Sints-Dgtco	PaO2
1	81	Varón	EPOC	Corticoides (30)	23/01/2004	47	69
2	65	Varón	Neumoconiosis	Corticoides (30)	11/01/2005	22	50
3	75	Mujer	Asma	Corticoides (15)	10/01/2005	7	60
4	77	Varón	Fract. Costales		07/02/2000	13	50
5	67	Varón	EPOC	Corticoides(120)	15/01/2004	8	61
6	54	Mujer	FPI+ TxPulmón	(+)Cell-cept, Prograf	08/04/2002	18	48
7	68	Varón	EPOC		21/02/2002	10	52
8	75	Varón	EPOC grave	Corticoides(20d)	17/01/2004	9	48
9	70	Varón	FPI	Ciclofosfamida(209)	30/11/2004	31	36

\*Tiempo desde inicio de síntomas hasta la fecha del diagnóstico en días.

\*\* Fibrosis Pulmonar y Trasplante de Pulmón.

Figura 1. TAC torácico del paciente número 1 que muestra nódulos pulmonares cavitados e infiltrados bilaterales.



neumoconiosis y otro con fibrosis pulmonar idiopática) no se apreciaron lesiones añadidas a las que la enfermedad pulmonar había provocado.

En la Broncoscopia no se encontraron pseudomembranas en ningún caso, se observó inflamación inespecífica en 2 pacientes y en 5 casos se recuperaron secreciones de purulentas.

La gasometría arterial inicial mostró una PaO<sub>2</sub> normal en un caso, hipoxemia leve-moderada en 5 pacientes e hipoxemia severa en otros 2; en un paciente se halló insuficiencia respiratoria global. Los datos clínicos y demográficos se muestran en la tabla 1.

El diagnóstico fue probable en 6 casos, y definitivo en otros 3 (obtenidos por necropsia, biopsia pulmonar transbronquial, punción-aspiración pulmonar con aguja fina) (tabla 1).

Recibieron tratamiento específico 8 pacientes, El tratamiento más utilizado ha sido el voriconazol en 5 casos, dos como monoterapia, dos asociado a caspofungina y otro asociado a anfotericina B (tabla 2). Un caso (superviviente) recibió anfotericina B y caspofungina (posteriormente Itraconazol). Los 2 casos tratados con anfotericina B e itraconazol, son los pacientes tratados antes de disponer de voriconazol en nuestro hospital. La paciente restante (transplantada) no recibió tratamiento por no ser diagnosticada en vida.

Cuatro pacientes ingresaron en la UCI y recibieron ventilación mecánica invasiva. Siete enfermos fallecieron. La estancia media fue de 39,5 +/- 37,9 días.

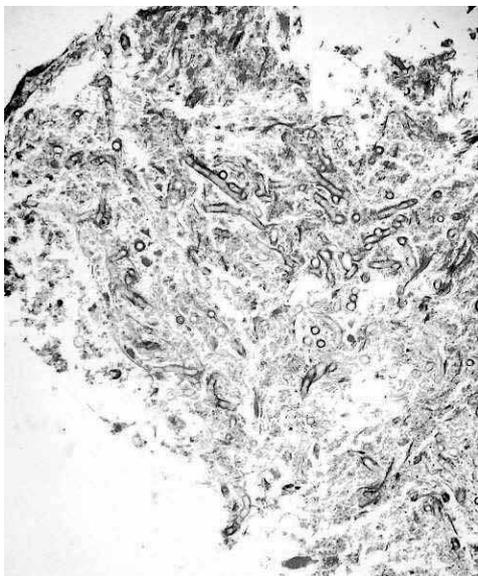
Respecto a los 2 supervivientes, uno era una asmática sin más factor de riesgo para aspergilosis que un ingreso reciente por agudización asmática y haber recibido tratamiento esteroideo y antibiótico previo durante 12 días. Tras sufrir deterioro clínico posterior e insuficiencia respiratoria, fue diagnosticada al crecer el hongo en 3 muestras respiratorias, se inició tratamiento específico con voriconazol y precisó ingreso en la UCI en las 72 horas siguientes de su ingreso; al observar pancitopenia y hemólisis atribuidas a este fármaco inicialmente, se cambió en dicho servicio el tratamiento a caspofungina (60 días) y posteriormente se asoció anfotericina B durante 30 días. La evolución fue favorable, una vez obtenida la mejoría clínica, se intentó un tratamiento de

Tabla 2. Tipo de diagnóstico, evolución y tratamiento.

TºTratto	UCI	*IOT	Exitus	Estancia (días)	Tratto 1	Días Tratto 1	Tratto 2	Días Tratto 2	Criterios dgctco	
1	47	No	No	Si	50	Voriconazol	9	Anfotericina B	2	Probable
2	22	No	No	Si	32	Voriconazol	21	Caspofungina	9	Definitivo
3	7	Si	Si	No	100	Caspofungina	60	Anfotericina B	30	Probable
4	14	No	No	Si	15	Itraconazol	6			Definitivo
5	8	Si	Si	No	105	Voriconazol	90	Caspofungina	30	Probable
6	0	No	No	Si	18		0		0	Definitivo
7	5	Si	Si	Si	11	Itraconazol	3	Anfotericina B	3	Probable
8	9	Si	Si	Si	8	Voriconazol	2			Probable
9	31	No	No	Si	17	Voriconazol	5			Probable

\* IOT: Intubación orotraqueal.

*Figura 2. Biopsia transbronquial del paciente n° 2. Se aprecian fragmentos de hifas de Aspergillus en el seno de mucosa bronquial necrosada. Nótese las características hifas septadas y ramificadas, de bordes paralelos (Hematoxilina-eosina, x 400).*



mantenimiento con voriconazol oral, que se retiró a los 7 días por toxicidad hepática. Se introdujo entonces itraconazol, con buena respuesta clínica y tolerancia, estando en el momento actual, a los 120 días del diagnóstico, en su domicilio, tratada con esta medicación y en situación clínica estable y con resolución radiológica de sus infiltrados.

El otro superviviente era un paciente diabético con EPOC leve tratado con esteroides y varios ciclos antibióticos por exacerbación con febrícula durante 4 semanas, una vez conocido el diagnóstico, fue medicado durante 90 días con voriconazol y 30 días con caspofungina asociada su evolución clínica fue excelente con mejoría radiológica.

## Discusión

Los resultados de este estudio confirman datos ya conocidos: la API es una infección con un pronóstico muy grave y con un tratamiento que dista mucho de ser eficaz. El número de pacientes diagnosticados en nuestra zona (9 en 5 años), hace pensar que su desarrollo como complicación de una neumopatía no es un proceso tan infrecuente como de pensaba. De acuerdo a estudios recientemente publicados<sup>2-8</sup> se puede deducir que su incidencia ha aumentado en los últimos años, quizás debido a la mayor supervivencia que logran los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas. Se podría argumentar que el diagnóstico de la infección puede haber mejorado en la última década, pero los

métodos empleados para ello (broncoscopia, cultivo de esputo, etc) son básicamente los mismos que antes.

Los resultados de nuestra serie concuerdan con publicaciones previas<sup>10-12</sup> en las que la mortalidad de la API es muy elevada (78%). Sin duda, el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico (18 días) fue excesivo, y es posible que el inicio precoz del tratamiento pueda tener una implicación pronóstica favorable.

Los pacientes ingresados con neumopatía que posteriormente se complican con API, pueden estar previamente colonizados por el germen o bien adquirirlo dentro del hospital (donde existen potenciales fuentes de infección: sistemas de ventilación inapropiadamente limpios, consolas de ordenadores, depósitos de agua, nebulizadores, humidificadores,...). En nuestra serie no hemos documentado ningún caso de adquisición intrahospitalaria. Según se deduce de las series publicadas<sup>13</sup>, la colonización sin infección activa es mucho más frecuente y su progresión hacia una API sigue siendo rara. Sin embargo, esto plantea la pregunta (no contestada mediante ensayos clínicos) si los pacientes con EPOC colonizados por *Aspergillus* deberían recibir profilaxis con antifúngicos, sobre todo cuando son tratados con esteroides orales o parenterales, tal y como se hace en pacientes transplantados<sup>14</sup>.

El tratamiento empleado con mayor frecuencia en estos 9 pacientes fue el voriconazol. Este fármaco se ha mostrado efectivo en aproximadamente el 50% de los pacientes<sup>15,16</sup> y en un estudio<sup>15</sup> se mostró superior a la anfotericina B. Es evidente que la tasa de respuesta no es satisfactoria, por ello se han desarrollado nuevos fármacos antifúngicos. La caspofungina ha mostrado un porcentaje de respuesta cercana al 40% en pacientes refractarios a otros antifúngicos<sup>17,18</sup>. En nuestra serie se utilizó en asociación con anfotericina B en el caso de toxicidad por voriconazol.

Otra posibilidad es la asociación de diferentes antifúngicos, una idea atractiva que, sin embargo, recibió escasa atención en la literatura médica hasta los últimos años. Tradicionalmente ha estado limitada por la dificultad para realizar estudios clínicos en pacientes con API y por el temor de que algunos de ellos (polienos y azoles) pudieran resultar antagonistas al actuar sobre la misma diana de la célula fúngica. La aparición de las equinocandinas, con mecanismo de acción diferente, ha estimulado en los últimos años un interés por la combinación de antifúngicos, este entusiasmo es debido a la baja toxicidad de clase y los resultados positivos con la asociación tanto con los tiazoles como con la anfotericina B, en vitro (efecto aditivo sin evidencia de antagonismos) o en animales de experimentación, el problema es la falta de actividad fungicida cuando se usa sola.

En conclusión nuestra serie muestra que la API es una complicación posible de pacientes con enfermedades pulmonares y que se ve favorecida por el uso de fármacos inmunosupresores. El periodo que va desde inicio de los síntomas al diagnóstico es inaceptablemente largo y la mortalidad muy elevada por lo que debemos intentar que el diagnóstico se realice de forma más rápida. También debemos fomentar ensayos clínicos terapéuticos (posiblemente centrado en asociaciones de antifúngicos) que sirvan para mejorar el porcentaje de respuestas al tratamiento.

## Bibliografía

1. Denning D. Invasive aspergillosis. *Clinical infectious diseases* 1998; 26: 781-805.
2. Karam GH, Griffin FM. Invasive pulmonary aspergillosis in nonimmunocompromised nonneutropenic host. *Reviews of infectious diseases* 1996; 8: 357-363.
3. Karim M, Alam M, Shah AA, Ahmed R, Sheikh H. Chronic invasive aspergillosis in apparently immunocompetent hosts. *Clin Infect Dis* 1997; 24:723-33
4. Hovenden JL, Nicklanson F, Barnes RA. Invasive pulmonary aspergillosis in non immunocompromised patients. *Br Med J* 1991; 302:583-4
5. J M Garcés Jarque. R Terradas Robledo. F Álvarez-Lerma. S Grau Cerrato. M Salvadó Costa. J M Torres-Rodríguez. Aspergilosis pulmonar. Papel de los corticoides como factor de riesgo asociado en el bronquítico crónico. *Rev Clin Esp.* 2003; 203:472-4.
6. 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 Sep 15;170(6):621-5.
7. Bulpa PA, Dive AM, Garrino MG, Delos MA, Gonzalez MR, Evrard PA, Glupczynski Y, Installe EJ. Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: benefits of intensive care? *Intensive Care Med.* 2001 Jan;27(1):59-67.
8. Ader F, Nseir S, Le Berre R, Leroy S, Tillie-Leblond I, Marquette CH, Durocher A. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Infect.* 2005 Jun;11(6):427-9
9. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA, Walsh TJ; Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis.* 2002 Jan 1;34(1):7-14.
10. Lin SJ, Schranz S, Thentsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:358-66.
11. McNeil MM, Nash SL, Haijeh RA, Majjeh RA, Phelan MA, Conn LA, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States 1980-1987. *Clin Infect Dis* 2001;33:641-7.
12. Kaiser L, Huguenin T, Lew PO, Chapis R, Pilter D. Invasive aspergillosis. Clinical features of 35 proven cases at a single institution. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:188-94.
13. Soubani AO, Khanchandani G, Ahmed HP. Clinical significance of lower respiratory tract *Aspergillus* culture in elderly hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004 Jun;23(6):491-4.
14. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, Hoyle M, Boeckh M, Balajee SA, Nichols WG, Musher B, Corey L. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood.* 2004 Feb 15;103(4):1527-33
15. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002 Aug 8;347(6):408-15
16. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, Haas A, Ruhnke M, Lode H. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2002 Mar 1;34(5):563-71
17. Kartsonis NA, Saah AJ, Joy Lipka C, Taylor AF, Sable CA. Salvage therapy with caspofungin for invasive aspergillosis: results from the caspofungin compassionate use study. *J Infect.* 2005 Apr;50(3):196-205.
18. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, Sable CA, Kartsonis NA, Ngai A, Taylor A, Patterson TF, Denning DW, Walsh TJ; Caspofungin Salvage Aspergillosis Study Group. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis.* 2004 Dec 1;39(11):1563-71.