



Aspergilosis invasora: infección oportunista en el paciente inmunocomprometido. Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía

Magally Arcos Zamora,* Leticia M. Pérez Saleme,* José Halabe Cherem**

RESUMEN

La aspergilosis invasora es un problema infeccioso que, por lo general, ocurre en el contexto de algún padecimiento que afecta la inmunidad celular, debido a que se trata de un microorganismo intracelular. Los factores de riesgo relacionados más frecuentemente son: infección por VIH en SIDA avanzado, pacientes con neutropenia grave, uso crónico de antibióticos de amplio espectro, esteroides o quimioterápicos, pacientes trasplantados, con disfunción de macrófagos e inmunodeficiencias adquiridas o congénitas. Se comunica el caso de un paciente con aspergilosis invasora.

Palabras clave: aspergilosis invasora, inmunocompromiso.

ABSTRACT

Invasive aspergillosis is considered an infectious catastrophe generally occurring in the context of some disease with compromise of cell immunity, because an intracellular microorganism causes it. The most associated risk factors are HIV infection in advanced AIDS, patients with severe neutropenia, chronic use of wide spectrum antibiotics, steroids or chemotherapy, transplanted patients, with macrophage dysfunction and acquired or congenital immunodeficiencies. It is presented the case of a patient with invasive aspergillosis.

Key words: invasive aspergillosis, immunocompromise.

Hombre de 36 años de edad, con los siguientes antecedentes de importancia:

Empleado de una aerolínea, con exposición a mielotóxicos, tipo solventes y combustibles, durante 15 años aproximadamente.

Se le diagnosticó diabetes seis años antes y está controlado con hipoglucemiantes orales (glibenclamida 5 mg cada 8 horas).

Fue internado en el Hospital General de Zona por desequilibrio hidroelectrolítico y se le encontró pancitopenia; por lo tanto, fue referido al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

A su ingreso tenía síntomas de: astenia, adinamia, fiebre intermitente de 39°C, pérdida de 6 kg y refirió dos meses de evolución. Durante la exploración física se encontró palidez generalizada, úlceras orales y taquicardia.

Los estudios paraclínicos a su ingreso con pancitopenia indicaron: anemia, leucopenia, neutropenia grave y trombocitopenia.

Se realizó aspirado de la médula ósea y se reportó infiltración del 100% de blastos linfoides. El diagnóstico inicial fue de leucemia linfoblástica L2.

Comenzó con tratamiento transfusional, con concentrado eritrocitario, aféresis y tratamiento con antibióticos, ya que el paciente tenía un proceso infeccioso en las vías aéreas superiores. Cumplió con el esquema antibiótico durante siete días con cefalosporina (cefotaxima 1 g, cada ocho horas) y se suspendió el proceso infeccioso.

Al séptimo día de su ingreso, y después de descartar el proceso infeccioso, se inició la quimioterapia OPAL:

• Vincristina 1.4 mg/m²sc

* Servicio de medicina interna.

** Profesor titular del curso de especialización en medicina interna.
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF.

Correspondencia: Dr. José Halabe Cherem. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc 330, colonia Doctores, CP 06720, México, DF.

Recibido: enero, 2006. Aceptado: abril, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

- Prednisona 60 mg/m²sc
- Daunorrubisina 45 mg/m²sc
- L-Asparginasa 7,000 US/ mg/m²sc

También se comenzó con la quimioterapia intratecal por demostración de infiltración al sistema nervioso central (cuadro 1).

Cuadro 1. Biometría hemática al momento de iniciar el tratamiento de quimioterapia con neutropenia grave

Hemoglobina	8.2 g/dL
Hematócrito	23.6%
Leucocitos	5,000
Neutrófilos totales	250
Blastos	28%
Linfocitos	63%
Plaquetas	115,000
DHL	253

Al día 14 de ser internado, después de siete días de quimioterapia, comenzó con dolor ocular y facial intenso, con aumento del volumen periorbitario. Durante la exploración física se observó desepitelización corneal y en la rinoscopia anterior septum anfractuoso y costras necróticas en el cornete medio y algunos micelios.

Se le efectuaron los siguientes estudios paraclínicos:

Rayos X de los senos paranasales que mostraron aumento de la densidad en el seno maxilar derecho (figura 1).

Tomografía axial computada que mostró aumento de la densidad de los senos maxilares y en la región periorbitaria, con probable afectación ocular derecha.

Se realizó legrado de los senos paranasales e impronta. En el examen histopatológico se reportó tejido necrótico con hifas de *Aspergillus* spp y se le administró anfotericina B, a dosis de 1 mg/kg (día 20 de internamiento).

Requirió antrectomía maxilar a los 21 días de internarse y seis días después eventración del ojo derecho (servicio de oftalmología), con ampliación sublabial + Denker derecho (servicio de otorrinolaringología) (figura 2).

Recibió tratamiento con anfotericina B, con dosis iniciales de 1 mg/kg, con el propósito de llegar a una dosis acumulada de 2.5 g; sin embargo, se disminuyó la dosis por la elevación de azoados y, posteriormente, se interrumpió por persistencia de hiperazoemia con

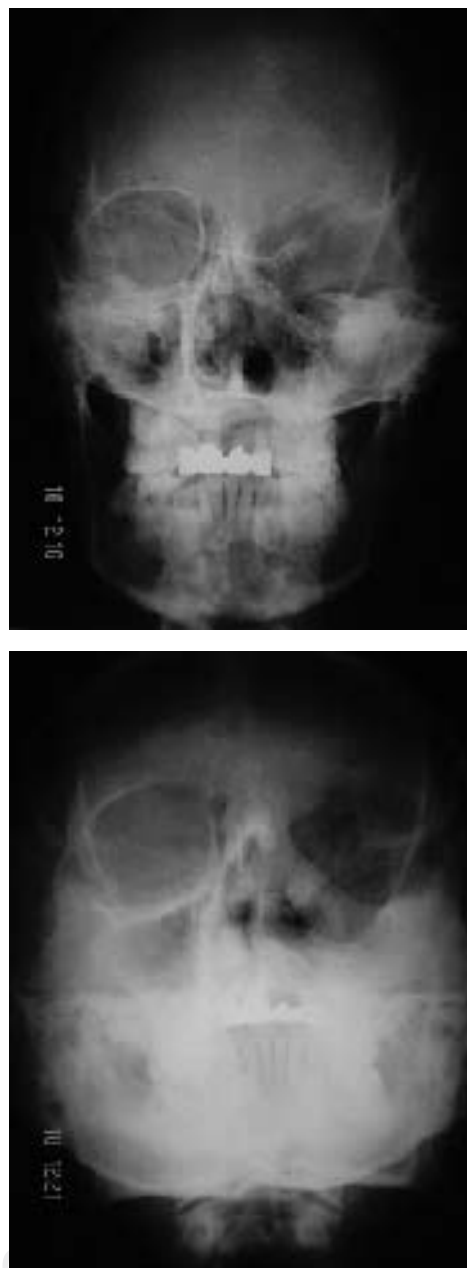


Figura 1. Rayos X durante el cuadro clínico.

dosis de 500 mg. Se sustituyó el tratamiento con itraconazol a 200 mg cada 12 horas por vía oral.

Egresó del hospital después de dos meses de su ingreso. Lo programaron para internarlo nuevamente y reiniciar la quimioterapia. Mejoró y hubo remisión completa del padecimiento hematológico; sin embargo, recayó 13 meses después, sin respuesta favorable



Figura 2. Radiografías después del tratamiento quirúrgico.

a un nuevo ciclo de quimioterapia. Actualmente se encuentra en tratamiento hematológico paliativo.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Leucemia linfoblástica L1 pre B temprana calla negativo (por inmunofenotipo) + infección oportunista relacionada con inmunosupresión grave.

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

Aspergilosis invasora en los senos maxilares y el globo ocular.

DISCUSIÓN

El paciente tenía factores de riesgo significativos para padecer infecciones oportunistas. En este caso se trató de una aspergilosis invasora en el seno maxilar derecho y la cavidad orbitaria (cuadro 2).

El diagnóstico de aspergilosis invasora en el seno maxilar derecho y en la cavidad orbitaria ipsilateral se realizó tomando en cuenta la historia clínica del paciente, como: antecedentes de neutropenia por padecimiento de base y de inmunosupresión grave por tratamiento quimioterápico sistémico e intratecal. En la exploración física se encontró edema maxilar y periorbitario. También hubo hallazgos en la rinoscopia y en los estudios paraclínicos, como en la radiografía y tomografía, y en el estudio histopatológico.

Cuadro 2. Factores que predisponen la sinusitis por *Aspergillus* spp

SIDA avanzado < 50 CD4/mm³
Neutropenia
Sinusitis u otitis crónica
Uso de antibióticos de amplio espectro
Uso de corticoesteroides
Quimioterapia antineoplásica

Fuente: Mylonakis E, Rich J, Skolnik P, de Orchis D, Flanigan T. Invasive *Aspergillus* sinusitis in patients with human immunodeficiency virus infection: Report of 2 cases and review. *Medicine* 1997;76(4):249-55.

ASPERGILOSIS INVASORA

La aspergilosis invasora se considera un problema infeccioso, que por lo general se manifiesta en el contexto de algún padecimiento que afecta la inmunidad celular, ya que se trata de un microorganismo intracelular. Los factores de riesgo más frecuentemente relacionados son: infección por VIH en SIDA avanzado, pacientes con neutropenia grave, uso crónico de antibióticos de amplio espectro, esteroides o quimioterápicos, pacientes trasplantados, con disfunción de macrófagos e inmunodeficiencias adquiridas o congénitas.

Las especies de *Aspergillus* son saprofitos que se encuentran en el mundo. Las especies comúnmente reportadas son: *Aspergillus fumigatus* y, en segundo lugar, *Aspergillus flavus*. Otras especies reportadas son: *Aspergillus amstelodami*, *Aspergillus avenaceus*, *Aspergillus candidus*, *Aspergillus carneus*, *Aspergillus caesillus*, *Aspergillus clavatus*, *Aspergillus glaucus*, *Aspergillus granulatus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus quadrilineatus*, *Aspergillus restrictus*, *Aspergillus sydowi*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus ustus* y *Aspergillus versicolor*.

La infección primaria generalmente es por inhalación de esporas. El organismo se desarrolla mejor a 37°C. Las esporas son inhaladas fácilmente, se depositan en las vías respiratorias y producen gran variedad de síndromes clínicos respiratorios. Sin embargo, hay otros sitios de infección primaria, como las lesiones cutáneas, las heridas quirúrgicas, los oídos y la córnea. La infección se localiza en el sitio de la infección primaria, y puede quedarse ahí o diseminarse por contigüidad o

invasión vascular, con lo cual se generaliza la infección y afecta a más de un órgano.

Los pulmones, y en general las vías respiratorias altas, son el sitio más frecuente de infección primaria. El sistema nervioso central es uno de los sitios de mayor importancia para la infección secundaria y puede manifestarse como abscesos, ya sea simples o múltiples, meningitis, abscesos epidurales o hemorragia subaracnoidea. También, puede verse afectación ósea, ya sea por extensión directa, traumatismo o por vía hematógena, y es más común con enfermedades granulomatosas crónicas. Otras formas en las que se describió la aspergilosis invasora son: sinusitis por aspergilosis, aspergilosis cutánea, endocarditis, abscesos renales y aspergilosis hepatocelular (figura 3).

No se ha establecido valor para los exámenes serológicos. Las técnicas de biología molecular, por ejemplo PCR, se han utilizado para la investigación y reportan falsos negativos y positivos.

Aspergillus spp recuperado de cultivos de las vías respiratorias (esputo y secreción nasal) frecuentemente son resultado de colonización en el paciente inmunocompetente, pero pueden indicar enfermedad invasora en el paciente inmunocomprometido. El valor pronóstico positivo puede ser de hasta 80 a 90% en pacientes con leucemia o postrasplantados de médula ósea; sin embargo, el diagnóstico definitivo debe mostrar invasión en el estudio histopatológico. En caso contrario sólo será considerado colonización (figura 4).

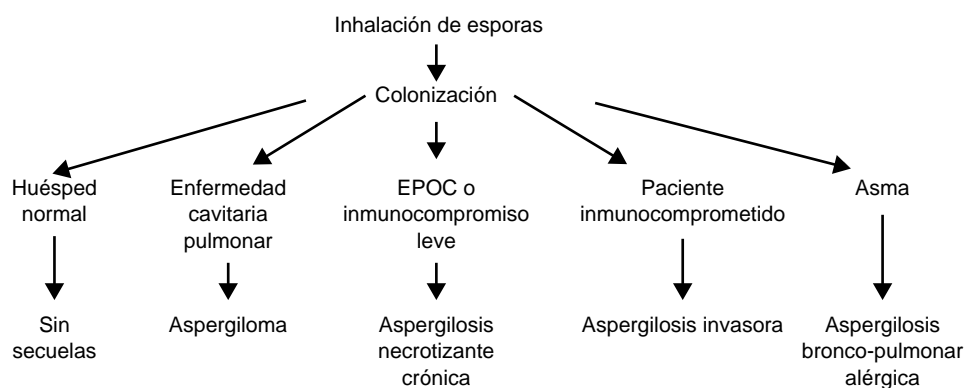


Figura 3. Síndromes clínicos relacionados con *Aspergillus* spp. Tomado de: Soubani A, Chandrasekar P. The clinical spectrum of pulmonary Aspergilosis. Chest 2002;121(6):1988-99.

DIAGNÓSTICO

El patrón de referencia para el diagnóstico es a través del cultivo y el estudio histopatológico. Las tinciones que mejor detectan *Aspergillus* spp son la de plata de Gomori-methenamine y el ácido peryódico de Schiff. Los cultivos de sangre, líquido cefalorraquídeo y aspirado de médula ósea en raras ocasiones reportan este saprofito. El estudio de imagen más útil para el diagnóstico es la tomografía o resonancia magnética y ofrece la ventaja de valorar mejor la extensión de la infección y la posible afectación ósea o del sistema nervioso central. Estas características hacen que estos estudios sean el primer paso en la evaluación de la gravedad y extensión de la enfermedad.



Figura 4. Cultivo con *Aspergillus* spp.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial es principalmente con la mucormicosis (zigomicosis) y se realiza por examen microscópico-morfológico de las hifas.

Las hifas de *Aspergillus* spp son tabicadas dicotomizadas y en ángulo agudo (figura 5).



Figura 5. Hifas de *Aspergillus* spp.

Las hifas de los zigomicetos son anchas, no tabicadas, en forma de cintas y ramificadas en ángulo recto (figura 6).

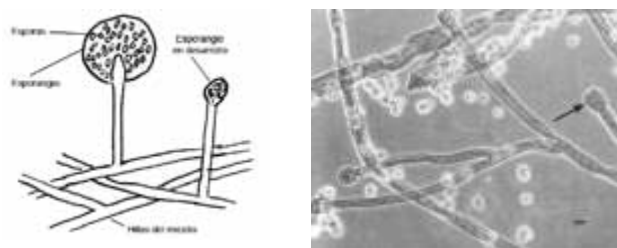


Figura 6. Hifas de zigomicetos.

TRATAMIENTO

La velocidad de progresión de esta infección se basa en la rapidez con la que evoluciona *Aspergillus* spp, por su tendencia a invadir vasos sanguíneos y el daño a las defensas del huésped. Por lo tanto, el pronóstico depende del diagnóstico oportuno, tratamiento antimicótico agresivo y eficaz, debridación quirúrgica extensa de la lesión micótica e incremento en el número de neutrófilos.

Los medicamentos antimicóticos disponibles actualmente para el tratamiento de la aspergilosis incluyen a la anfotericina B e itraconazol.

Se han aprobado tres nuevas fórmulas lipídicas de anfotericina B: complejo lipídico de anfotericina B (ABCL), anfotericina B colestiril sulfato (ABCD) y anfotericina B liposomal (L-amB).

Estas fórmulas ofrecen varias ventajas con respecto a la anfotericina tradicional; la única desventaja es el costo elevado (cuadro 3).

Cuadro 3. Ventajas de la anfotericina B lipídica

Ventajas de las nuevas fórmulas lipídicas de anfotericina B:
Alta concentración en órganos reticuloendoteliales (pulmón, bazo e hígado).
Disminución de los efectos colaterales relacionados con la infusión.
Disminución de nefrotoxicidad.

Se recomienda que los medicamentos utilizados para infección invasora se administren a dosis pico recomendadas; por ejemplo: 1 a 1.5 mg/kg/día de anfotericina B, ≥ 5 mg/kg/día de fórmula lipídica de anfotericina (que se utiliza en caso de intolerancia, nefrotoxicidad o insuficiencia a la anfotericina tradicional) y ≥ 400 mg/día de itraconazol.

Se encuentran en investigación otras clases de triazoles, como el voriconazol y el SCH 56592 (posaconazole), que tienen actividad contra *Aspergillus* spp y se encuentran actualmente en la fase II o III de ensayos clínicos. La nistatina en complejo lipídico (IV) y otros triazoles orales BMS-207147 (ravuconazole) se encuentran también en fases tempranas de investigación.

El tratamiento con medicamentos puede complementarse con el quirúrgico. La biopsia para el diagnóstico definitivo y la escisión de la lesión fúngica (lesión pulmonar, ósea y en la piel, enfermedad senomaxilar, endocárdica, en el sistema nervioso central, etc.) se relacionan con mejor pronóstico.

El tratamiento profiláctico antimicótico no se ha establecido de rutina; sin embargo, puede ser considerado para pacientes en trasplante de médula ósea o con antecedentes de aspergilosis invasora y que deben continuar su tratamiento de quimioterapia.

Se menciona que ocurren del 50 al 60% de padecimientos cuando hay infección por *Aspergillus* spp durante el tratamiento de quimioterapia, y puede incrementarse hasta 90% en paciente con trasplante de médula ósea. En paciente con afectación del sistema nervioso central se relaciona con mortalidad de más del 90%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mylonakis E, Rich J, Skolnik P, de Orchis D, Flanigan T. Invasive *Aspergillus* sinusitis in patients with human immunodeficiency virus infection.

- ciency virus infection: Report of 2 cases and review. *Medicine* 1997;76(4):249-55.
2. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000;30:696-709.
 3. Anaissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: Experience at a cancer center and review. *Clin Infect Dis* 1992;14(Suppl1):S43-53.
 4. De Carpentier JP, Ramamurthy L, Denning DW, Taylor PH. An algorithmic approach to *Aspergillus* sinusitis. *J Laryngol Otol* 1994;108:314-8.
 5. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: Review of 2,121 published cases. *Rev Infect Dis* 1990;12:1027-34.
 6. Hall PJ, Farrior JB. *Aspergillus* mastoiditis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;108:167-70.
 7. Hospenthal DR, Byrd JC, Weiss RB. Successful treatment of invasive aspergillosis complicating prolonged treatment-related neutropenia in acute myelogenous leukemia with amphotericin B lipid complex. *Med Pediatr Oncol* 1995;25:119-22.
 8. Holliday RA. Manifestations of AIDS in the oromaxillofacial region. The role of imaging. *Radiol Clin North Am* 1993;31:45-60.
 9. Teh W, Matti BS, Marisiddaih H, Minamoto GY. *Aspergillus* sinusitis in patients with AIDS: Report of three cases and review. *Clin Infect Dis* 1995;21:529-35.
 10. Yousem DM. Imaging of the sinonasal inflammatory disease. *Radiology* 1993;188:303-14.
 11. Soubani A, Chandrasekar P. The clinical spectrum of pulmonary Aspergillosis. *Chest* 2002;121(6):1988-99.

CONSULTA RÁPIDA: Medicina clínica

720 pág. 21 x 27.5 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2005

ISBN 970-10-5480-6

AUTORES: PAPADAKIS, A. M. Professor of Clinical Medicine; Associate Dean for Students Affairs, School of Medicine, University of California, San Francisco. McPHEE, J. S. Professor of Medicine, Division of General Internal Medicine, Department of Medicine, University of California, San Francisco.

Obtener información fidedigna y rápida en el momento oportuno es un elemento indispensable en la práctica clínica, por lo que CONSULTA RÁPIDA: Medicina clínica brinda soluciones inmediatas al reto que representan los problemas del ejercicio clínico y hospitalario, proporcionando respuestas clínicas autorizadas extraídas de una de las fuentes de información médica más fiables: CURRENT Medical Diagnosis & Treatment.

Cuando se requiere información diagnóstica y opciones de tratamiento precisas de más de 850 trastornos en una publicación manejable en cualquier circunstancia, la elección es CONSULTA RÁPIDA: Medicina clínica.

Incluye además un índice diagnóstico único y de gran utilidad que relaciona el diagnóstico diferencial de más de 400 síntomas y signos, y consejos rápidos respecto a cuándo ingresar y remitir a los pacientes.

Los pasos clínicos, diagnósticos diferenciales y opciones terapéuticas, guía para seleccionar pruebas de laboratorio y estudios de imágenes forman parte de esas decisiones diarias que todo médico enfrenta en el momento de la consulta y con CURRENT CONSULT: MEDICINE el reto de la práctica clínica se vuelve una oportunidad para mejorar la salud de nuestros pacientes.