

# ¿Qué debemos saber sobre *Aspergillus*?

Buenaventura Buendía y Manuel López-Brea.

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

## ¿Qué es *Aspergillus*?

*Aspergillus* es un hongo filamentosos saprofita que desempeña un papel esencial en la degradación de la materia orgánica. Su hábitat natural es el suelo donde sobrevive y se desarrolla sobre esta materia en descomposición. Es uno de los hongos más abundantes en la naturaleza. Se puede encontrar en cualquier ambiente, incluido el hospitalario: suelo, vegetación en descomposición, material de construcción, polvo doméstico, etc. Se reproduce por esporas cuya germinación produce las hifas<sup>1</sup>.

Entendemos por aspergilosis un amplio espectro de enfermedades producidas por la colonización, invasión o sensibilización del organismo por cualquiera de las especies del género *Aspergillus*<sup>2</sup>. *A. fumigatus* es la especie causal de la mayoría de los casos de aspergilosis (85%), seguida por *A. flavus* (5%-10%), particularmente de localización rinosinusal. Con menor frecuencia están implicadas otras especies como *A. niger*, sobre todo en otitis externas, y *A. terreus*<sup>3</sup>.

Microscópicamente está formado por hifas septadas hialinas. Las hifas fértiles, o conidióforos terminan en una vesícula de la que surgen las células conidiógenas intermedias (métulas) o terminales (fiálides). De las fiálides salen las conidias (esporas asexuales externas) que forman largas cadenas.

## ¿Cómo se adquiere la infección por *Aspergillus*?

El pequeño tamaño de las esporas de *Aspergillus* (2-3 micras) hace que puedan ser fácilmente transportadas por el aire y alcanzar, por inhalación, los alvéolos o senos paranasales, que constituyen las principales dianas. También puede colonizar directamente el material protésico o la piel afectada por quemaduras. Por último, puede penetrar en el organismo a través de un traumatismo<sup>2</sup>.

En el árbol respiratorio la colonización es un paso previo a la infección.

Los macrófagos alveolares constituyen la primera

barrera defensiva inhibiendo la germinación de las esporas. Tras la germinación y formación de las hifas los neutrófilos constituyen una segunda barrera. Si las esporas superan ambas barreras se adhieren al epitelio respiratorio y las hifas lo atraviesan.

Las obras, tanto en el hospital como en su entorno, aumentan enormemente la concentración de esporas de *Aspergillus* en el aire. La aparición de brotes o epidemias de aspergilosis están relacionadas frecuentemente con obras de renovación en el propio hospital o zonas cercanas. Parece existir una relación lineal entre concentración de esporas en el aire y la incidencia de aspergilosis.

La aspergilosis no se transmite de persona a persona; sin embargo, recientemente se ha publicado el primer caso de una posible transmisión por este mecanismo<sup>4</sup>.

## ¿Quién se infecta por *Aspergillus*?

En el ser humano *Aspergillus* se comporta como un patógeno oportunista, siendo poco frecuentes las infecciones primarias. Aunque posee ciertos factores de virulencia<sup>1</sup> (elastasa, catalasa, Rnasa, hemo-lisina, proteasas), el estado inmunitario del huésped es más importante para el desarrollo de aspergilosis.

Actualmente la aspergilosis es la segunda micosis oportunista en el paciente inmunodeprimido después de la candidiasis.

La neutropenia intensa y duradera constituye el principal factor predisponente para el desarrollo de las formas invasoras de aspergilosis. Los receptores de trasplante alogénico de médula ósea y los pacientes con leucemia aguda son los enfermos con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. En pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido la frecuencia es menor. Los enfermos con enfermedad granulomatosa crónica están especialmente predispuestos. Por el contrario, la aspergilosis es relativamente poco frecuente en pacientes con SIDA.

## ¿Qué cuadros clínicos produce la infección por *Aspergillus*?

En el huésped inmunocompetente, *Aspergillus* puede producir<sup>2</sup>:

1. Cuadros tóxicos por ingestión de alimentos contaminados con aflatoxinas.
2. Manifestaciones alérgicas: rinosinusitis alérgica, asma extrínseco, alveolitis alérgica extrínseca y aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).
3. Infecciones superficiales: otomicosis y onicomí-

Correspondencia: Dr. B. Buendía y Dr. M. López-Brea.  
Servicio de Microbiología.  
Hospital Universitario de la Princesa.  
C/. Diego de León 62.  
28006 Madrid.  
e-mail: micro@helicobacterspain.com

Manuscrito recibido el 11-1-2001; aceptado el 17-1-2001

*Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 142-144

cosis.

En pacientes sometidos a cirugía o cateterización: endoftalmitis, endocarditis, osteomielitis, meningitis, infecciones asociadas a catéteres, etc.

En enfermos con cavidades pulmonares preexistentes (cavernas tuberculosas, sarcoidosis, bronquiectasias) el aspergiloma pulmonar puede producir una colonización saprofita que está constituida por hifas, moco, fibrina, detritus celulares y células inflamatorias. El hongo, a diferencia de lo que ocurre en las lesiones invasoras, puede esporular en la periferia de la lesión. El aspergiloma también se puede formar en los senos paranasales sometidos a obstrucción crónica.

En pacientes inmunodeprimidos el cuadro más importante por su frecuencia y elevada mortalidad es la aspergilosis invasora, de la que podemos distinguir cuatro tipos<sup>1</sup>:

1. Aspergilosis pulmonar: es la más frecuente y comprende dos formas clínicas, la aspergilosis pulmonar invasora aguda y la aspergilosis necrotizante crónica.

2. Traqueobronquitis invasora.

3. Rinosinusitis invasora aguda.

4. Aspergilosis diseminada, generalmente con afectación cerebral.

La mortalidad de la aspergilosis invasora sigue siendo elevada y puede superar el 90% en receptores de trasplante de médula ósea.

## ¿Cómo se diagnostica microbiológicamente la aspergilosis invasora?

El diagnóstico de la aspergilosis invasora es difícil. Ninguna técnica posee una rentabilidad absoluta, por lo que debemos utilizar todas las que estén a nuestro alcance, pero de una manera juiciosa.

El diagnóstico definitivo sólo se obtiene mediante la biopsia, combinando el cultivo con la observación de las típicas hifas hialinas septadas y ramificadas en ángulo agudo. Otros hongos (*Fusarium*, *Scedosporium*) pueden adoptar una imagen similar, por lo que la identificación del hongo aislado en el cultivo es fundamental. Pero en muchos casos la realización de la biopsia está contraindicada por la situación del enfermo y debemos recurrir al cultivo de otras muestras.

El examen en fresco con KOH, al que se pueden añadir compuestos fluorescentes como el blanco de calcoflúor, permite una visualización rápida de las estructuras fúngicas. La positividad será un dato muy valioso para excluir la contaminación externa de los medios de cultivo.

Los cultivos de muestras respiratorias son difíciles de valorar, tanto por la frecuencia con que *Aspergillus* spp. contamina los cultivos como por la positividad del cultivo en personas sanas o simplemente colonizadas. De todas las muestras respiratorias, el lavado broncoalveolar (LBA) es la más rentable. En receptores de trasplante de médula ósea el valor predictivo positivo de los cultivos de muestras respiratorias es el más elevado, en torno al 80%. En

otro tipo de trasplantado es más bajo, alrededor del 50%<sup>5</sup>. Los hemocultivos suelen ser negativos.

La detección de anticuerpos, si bien es útil en el diagnóstico del aspergiloma y la ABPA, no tiene ninguna utilidad para el diagnóstico de las formas invasoras.

La detección de antígenos se está utilizando cada vez más. El método más empleado es un ELISA tipo sandwich. El antígeno reconocido por el anticuerpo monoclonal es el galactomanano presente en la pared fúngica. La muestra más idónea es el suero (antigenemia), aunque puede detectarse también en orina, lavado broncoalveolar y líquido cefalorraquídeo. La recogida seriada (una o dos a la semana) de muestras de suero permite un diagnóstico precoz en pacientes con riesgo, incluso antes del inicio de los síntomas en algunos enfermos. La sensibilidad y especificidad de la técnica así realizada puede superar el 90%. La posibilidad de falsos positivos y negativos está en torno al 5%-7%<sup>6</sup>.

Hasta ahora la antigenemia ha sido evaluada sobre todo en pacientes hematológicos. Su comportamiento y pautas de muestreo seriado en otro tipo de pacientes deben ser investigados.

Las técnicas moleculares (PCR) se presentan como una prueba muy prometedora para el diagnóstico precoz de la aspergilosis invasora. Es preferible la aplicación de la PCR en plasma o suero, ya que en el LBA se obtienen más falsos positivos. Actualmente parece ser muy útil la realización conjunta de PCR y antigenemia para un diagnóstico precoz y definitivo de aspergilosis invasora<sup>1</sup>.

## ¿Cómo se trata la aspergilosis invasora?

La mortalidad a pesar del tratamiento sigue siendo muy elevada. Es esencial la recuperación del déficit inmunológico subyacente.

Para el tratamiento de la aspergilosis invasora (AI) actualmente sólo se dispone de anfotericina B e itraconazol.

La anfotericina B continúa siendo el fármaco de elección. Se recomiendan altas dosis (1-1,5 mg/kg/día); sin embargo es un fármaco con muchos efectos adversos que con frecuencia debe ser retirado debido a su nefrotoxicidad.

Las nuevas fórmulas lipídicas de anfotericina B son claramente menos nefrotóxicas y permiten una dosificación superior (3-5 mg/kg/día). En España están comercializadas dos de ellas: anfotericina B liposomal y anfotericina B complejo lipídico. Se carece de datos seguros sobre la dosis diaria óptima, dosis total y duración del tratamiento con estos preparados. Se deben realizar estudios controlados para valorar su eficacia sobre la supervivencia a largo plazo y que nos proporcionen pautas para la utilización más adecuada de estos fármacos. Hoy en día el principal inconveniente es su elevado precio.

La asociación de anfotericina B con otros compuestos (rifampicina, fluorcitosina y terbinafina) ha sido utilizada en ocasiones, pero su eficacia no ha sido demostrada y no se recomienda habitualmente su

uso<sup>7</sup>.

El itraconazol posee una gran actividad in vitro frente a *Aspergillus*, comparable a la de la anfotericina B. Sólo está disponible por vía oral y es poco tóxico. Es recomendable la monitorización de las concentraciones de itraconazol, ya que su absorción va a depender de otros fármacos (antiácidos) y de la existencia de alteraciones gástricas. Se aconseja una dosis de carga de 600-800 mg/día durante 3-5 días seguida de una dosis de mantenimiento de 400 mg/día. Se están ensayando una solución oral y otra por vía intravenosa en ciclodextrina para solventar los problemas de biodisponibilidad.

El tratamiento antifúngico asociado a la cirugía es cada vez más utilizado y conlleva un mejor pronóstico<sup>1</sup>. Para ello se precisa un diagnóstico muy precoz, cuando la enfermedad está localizada.

También se está investigando la administración de inmunomoduladores como el interferón gamma y factores estimulantes de colonias. Hay pocos datos publicados y no se recomiendan ordinariamente<sup>1</sup>.

Por último, se siguen evaluando nuevos fármacos activos frente a *Aspergillus*. Los que se encuentran en un estado más avanzado de desarrollo son los azoles voriconazol, ravuconazol y posaconazol, y un inhibidor de la síntesis de glucano, caspofungina<sup>1</sup>.

## ¿Cómo se previene la infección por *Aspergillus*?

La alta mortalidad obliga a realizar profilaxis en pacientes de alto riesgo.

### Profilaxis de exposición

Pretende evitar la colonización del aparato respiratorio por *Aspergillus*. Para ello se mantiene a los pacientes en un ambiente, a ser posible, libre de esporas. Esto se consigue con la utilización en las habitaciones de estos enfermos de filtros HEPA (high efficiency particulate air), flujo dirigido, presión positiva y sellado hermético. Todas ellas medidas caras de instalar y mantener. Además, es vital el control estricto de las obras que se realizan en los hospitales, adoptando las medidas necesarias<sup>8</sup>.

### Profilaxis antifúngica

Se han utilizado dosis bajas de anfotericina B y la anfotericina B inhalada<sup>9</sup>, pero los datos sobre su eficacia son ambiguos y no concluyentes. La instilación mediante spray nasal de anfotericina B ha dado buenos resultados en algunos estudios<sup>10</sup>. No sucede lo mismo con itraconazol oral, probablemente debido a la baja biodisponibilidad de las cápsulas. Por el con-

trario, la solución oral en ciclodextrina ha sido utilizada con éxito en algunos ensayos<sup>11</sup>.

## ¿Son útiles las pruebas de sensibilidad a antifúngicos?

El National Committee for Clinical Laboratory standards (NCCLS) publicó en noviembre de 1998 el documento M38-P<sup>12</sup>: 'método de referencia de sensibilidad antifúngica por dilución en caldo para hongos filamentosos; propuesta de un estándar'. Utiliza el formato de microdilución en caldo RPMI-1640 con lectura visual de los resultados. La determinación colorimétrica de la CMI aumenta la reproducibilidad para algunos antifúngicos. Esto se consigue añadiendo un indicador colorimétrico de óxido - reducción al caldo RPMI-.

Hasta ahora no se han establecido puntos de corte y la relevancia clínica de estas pruebas es incierta. No hay datos concluyentes que indiquen una correlación entre la CMI y el curso clínico. En un estudio de correlación se observó que los pacientes con aislamientos que poseían una CMI para anfotericina B menor de 2 sobrevivían, y los que presentaban CMI mayor o igual a 2 se correlacionaban con fracaso terapéutico<sup>13</sup>. En el caso del itraconazol, en otro estudio de correlación en un modelo murino se observó que las cepas sensibles tenían una CMI entre 0,12 y 1; y las cepas resistentes mayor o igual a 16<sup>14</sup>. En el caso de la anfotericina B con la metodología actual no se puede asumir un punto de corte tan estricto. Sí se puede aceptar que cepas con una CMI por encima de 2 mg/l son resistentes al tratamiento con anfotericina B.

El E-test, utilizando agar RPMI con un 2% de glucosa parece ser una alternativa muy útil para determinar la sensibilidad de *Aspergillus* sp. a anfotericina B e itraconazol<sup>15-16</sup>.

En conclusión, las pruebas de sensibilidad son útiles para la detección de cepas resistentes y para la realización de estudios de correlación. Sin embargo, en cepas con una CMI baja no nos van a predecir el curso clínico de la infección<sup>17</sup>.

### Bibliografía

1. Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 310-350.
2. Pintado García V, Martín Martínez A, Gil Aguado A. Aspergilosis pulmonar. En: Gil Aguado A, Lavilla Uriol P, Pintado García V, eds. Micosis sistémicas. Actualización. Aula Médica 1997; 73-119.
3. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, et al. Practice Guidelines for diseases Caused by *Aspergillus*. Clin Infect Dis 2000; 30: 696-709.
4. Pegues DA, McNeil NM, Lasker BA. Aspergillosis in a transplant ICU: possible person-to-person airborne transmission. 37<sup>th</sup> Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; Philadelphia, PA; November 18-21, 1999. Session 34, Abstract 19.
5. Horvath JA, Dummer S. The Use of Respiratory-Tract Cultures in the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis. Am J Med 1996; 100: 171-178.
6. Maertens J, Verhaegen J, Demuyneck H, Brock P, Verhoef G, Vanderberghe P, et al. Autopsy-Controlled Prospective Evaluation of Serial Screening for Circulating Galactomannan by a Sandwich Enzyme-