

Infección por *Aspergillus terreus* en pacientes con EPOC en tratamiento con corticoides. A propósito de tres casos

Sr. Editor: En los últimos años se han descrito cada vez con mayor frecuencia casos de aspergilosis invasora (AI) en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)¹⁻³. *Aspergillus terreus* es una especie inusual en la etiología de la AI y es resistente a la anfotericina^{4,5}. No hemos encontrado ningún caso publicado de AI por *A. terreus* en pacientes con EPOC. Por ello nos parece de interés comunicar 3 casos letales de AI por *A. terreus* en pacientes con EPOC, que no habían ingresado previamente, y en los que el tratamiento con corticoides sistémicos fue el único factor de riesgo.

Caso n.º 1. Varón de 78 años, EPOC moderado (criterios GOLD⁶). Ingresó por disnea, tos y febrícula. La radiografía de tórax no tenía infiltrado pulmonar. Se trató con levofloxacino y deflazacort 30 mg/día. Fue alta a los 3 días. Reingresó a los 8 días con febrícula, aumento de la disnea, tos y expectoración. La radiografía de tórax y analítica eran normales. Se inició tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico, metilprednisolona 40 mg/i.v./8 h. A los 11 días presentó una neumonía basal izquierda. Se modificó el tratamiento a ceftriaxona y levofloxacino con progresión de las lesiones pulmonares y aparición de nódulos cavitados. Se realizó una fibrobroncoscopia (FB) que demostró *A. terreus* en el cultivo del broncoaspirado, con baciloscopía, tinción de Gram, cultivo para bacterias, y tinción de azul de toluidina para *Pneumocystis jiroveci* negativos. El paciente falleció a las pocas horas de la FB. La necropsia confirmó el diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasora por *A. terreus* como causa fundamental de la muerte. La dosis media de prednisona fue de 1,32 mg/kg/día durante 23 días.

Caso n.º 2. Varón de 64 años, con antecedente de EPOC. Ingresó por aumento de la tos, expectoración y disnea habitual. La radiografía de tórax no tenía infiltrado pulmonar. Recibió tratamiento hospitalario con amoxicilina-ácido clavulánico y deflazacort 45 mg/v.o./día durante una semana. Continuó tratamiento oral secuencial en su domicilio.

A los 5 días reingresó por tos y disnea de mínimos esfuerzos. En la radiografía de tórax presentaba una condensación alveolar bilateral. Se indicó tratamiento con ceftriaxona, levofloxacino y metilprednisolona 60 mg/i.v./8 h pero la evolución fue desfavorable. Al noveno día se aislaron en esputo *Pseu-*

domonas aeruginosa y *A. terreus* y se cambió a imipenem y voriconazol. A pesar de ello el paciente falleció 8 días después. En la necropsia se estableció el diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasora por *A. terreus*. La dosis media de prednisona recibida fue de 1,7 mg/kg/día durante 27 días.

Caso n.º 3. Varón de 75 años con antecedentes de EPOC moderada⁶. Ingresó por neumonía en el lóbulo superior derecho. Recibió tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico y metilprednisolona 80 mg/i.v./8 h. durante 14 días. Reingresó a las 48 h por fiebre, tos y disnea. En la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) se apreciaban múltiples nódulos cavitados en el pulmón derecho. Se indicó tratamiento con ceftriaxona, levofloxacino y metilprednisolona 40 mg/i.v./12 h. A los 8 días en las secreciones respiratorias obtenidas por FB se aisló *A. terreus* y las tinciones y cultivos para micobacterias fueron negativas. Se inició tratamiento con voriconazol pero el paciente falleció al decimoctavo día de ingreso. No se realizó necropsia. La dosis media de prednisona fue 1,6 mg/kg/día durante 36 días.

La característica más destacada de estos 3 casos de AI, dos de ellos probada y otro probable, es que ocurren en un huésped inusual, el paciente con EPOC, y que están producidos por una especie infrecuente de *Aspergillus*: *A. terreus*. Se realizó una encuesta epidemiológica dirigida y se tomaron muestras ambientales para cultivo, y no encontró una relación entre los casos. Los pacientes con EPOC no son un grupo de riesgo tradicional de AI a menos que sean reciban corticoides en dosis altas^{2,7}, como sucedió en los 3 pacientes (metilprednisolona > 1 mg/kg/día, durante más de 20 días).

La mayoría de las AI están producidos por *A. fumigatus*¹. *A. terreus* sólo ocasiona entre el 3 y 12,5% de los casos de AI^{8,9}. La administración previa de anfotericina es el principal factor de riesgo de la AI por *A. terreus*^{4,5}. Ninguno de nuestros pacientes había recibido anfotericina, ni otro antifúngico previamente. Recientemente se ha señalado que los antibióticos junto con los esteroides, como sucedió en nuestros pacientes, son un factor de riesgo para la AI en pacientes con EPOC³.

Los 3 pacientes fallecieron en relación directa con la AI, y en dos de ellos a pesar del tratamiento con voriconazol, fármaco de elección en la AI¹⁰. Estos resultados confirman la elevada mortalidad de la AI en los pacientes con EPOC, del 67%³ y en particular de la AI causada por *A. terreus*, del 91%, en otro tipo de huésped distinto al paciente con EPOC⁸.

En conclusión, *A. terreus* es una nueva etiología de AI en los pacientes con EPOC, la mortalidad es muy elevada y los esteroides sistémicos en dosis elevadas son el principal factor de riesgo, una nueva razón para evitar la sobredosificación de estos fármacos en los pacientes con EPOC.

*Luis Jara-Palomares^a,
Ingeborg Mateos^b,
Emilia Barrot-Cortés^a*

y José Miguel Cisneros^c

^aUnidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias (UMQER).

^bServicio de Microbiología. ^cServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Bibliografía

1. Ader F, Nseir S, Le Berre R, Leroy S, Tillie-Leblond I, Marquette CH, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11: 427-9.
2. Ali ZA, Ali AA, Tempest ME, Wiselka MJ. Invasive pulmonary aspergillosis complicating chronic obstructive pulmonary disease in an immunocompetent patient. *J Postgrad Med.* 2003;49:78-80.
3. Muquim A, Dial S, Menzies D. Invasive aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Can Respir J.* 2005; 12:199-204.
4. Sutton DA, Sanchie SE, Revankar SG, Fottergill AW, Rinaldi MG. *In vitro* amphotericin B resistance in clinical isolates of *Aspergillus terreus* with a head-to-head comparison to voriconazole. *J Clin Microbiol.* 1999;37: 2343-5.
5. Walsh TJ, Petraitis V, Petraitene R, Field-Ridley A, Sutton D, Ghannoum M, et al. Experimental pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus terreus*: pathogenesis and treatment of an emerging fungal pathogen resistant to amphotericin B. *J Infect Dis.* 2003; 188:305-19.
6. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1256-76.
7. McEvoy CE, Niewohner DE. Corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2000;21:739-52.
8. Iwen PC, Rupp ME, Langnas AN, Reed EC, Hinrichs SH. Invasive pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus terreus*: 12-year experience and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 1998;26: 1092-7.
9. Wald A, Leisening W, Van Burik JAH, Bowden RA. Epidemiology of *Aspergillus* infection in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis.* 1997; 175:1459-66.
10. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347:408-15.