



REVISTA DE
PATOLOGÍA RESPIRATORIA

www.elsevier.es/pr



ORIGINAL

Aspergilosis pulmonar invasiva en un hospital terciario durante un periodo de 10 años

M.T. Aldámiz-Echevarría Lois^{1*}, J. de Miguel Díez², J.M. Hens Gutiérrez¹,
F. Tejerina Picado¹, V. Palazuelos Moliner¹, G. Sánchez Muñoz², F. Pedraza Serrano²,
M. Fuentes Alonso² y L. Puente Maestu²

¹Servicios de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

²Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Recibido el 25 de enero de 2010; aceptado el 9 de agosto de 2010

PALABRAS CLAVE

Aspergillus fumigatus;
Enfermedad pulmonar
obstructiva crónica;
Corticosteroides;
Unidad de cuidados
intensivos;
Soporte ventilatorio
invasivo;
Tratamiento
antifúngico

Resumen

Introducción: En los últimos años se ha producido un aumento de la incidencia de las aspergilosis pulmonar invasiva (API), no sólo en pacientes inmunodeprimidos u oncohematológicos, sino también en aquellos con patología pulmonar crónica en tratamiento esteroideo. El objetivo de este estudio es analizar las características de los pacientes ingresados por API en un hospital terciario durante un periodo de 10 años y evaluar los factores asociados con su desarrollo.

Materia y métodos: Se han revisado todos los pacientes diagnosticados de API ingresados en los servicios de Medicina Interna, Neumología y Cuidados Intensivos de nuestro hospital entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2006. La información se ha obtenido a través de la base de datos del servicio de archivo de nuestro hospital.

Resultados: Se han encontrado 39 pacientes, detectándose en dicho grupo una elevada incidencia de uso de ventilación mecánica invasiva previa a la aparición de la infección, así como de enfermedad pulmonar y de empleo de esteroides en su tratamiento previo. La mayoría de los pacientes han sido diagnosticados por cultivo, mientras que las técnicas antigénicas han mostrado un 17,9% de falsos negativos. El tratamiento antifúngico más ampliamente utilizado ha sido la anfotericina.

Conclusiones: Tanto la patología pulmonar como el tratamiento esteroideo asociado, así como el ingreso en una unidad de cuidados intensivos y la utilización de técnicas ventilatorias invasivas son factores que pueden predisponer a la aparición de una API.

© 2010 Elsevier España, S.L. y Sociedad Madrilená de Neumología y Cirugía Torácica. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: teresaldamiz@yahoo.es (M.T. Aldámiz-Echevarría).

KEYWORDS

Aspergillus fumigatus;
Chronic obstructive
pulmonary disease;
Corticosteroids;
Intensive care;
Invasive ventilatory
support;
Antifungal therapy

Invasive pulmonary aspergillosis in a tertiary hospital over a 10-year period**Summary**

Introduction: In recent years there has been an increase in the incidence of invasive pulmonary aspergillosis (IPA) not only in immunosuppressed or oncohematological patients but also in those suffering from chronic lung diseases treated with corticosteroids. This study has aimed to analyze the characteristics of patients admitted for IPA in a tertiary hospital over a 10-year period and to assess the associated factors with its development.

Material and methods: We reviewed the cases of all IPA-diagnosed patients admitted to Internal Medicine, Pneumology and Intensive Care Unit of our hospital between January 1, 1997 and December 31, 2006, obtaining the information through the service's database file of our hospital.

Results: A total of 39 patients were found. A high incidence of use of invasive mechanical ventilation was observed before the onset of infection as well as lung disease and previous use of corticosteroids. Most of the patients had been diagnosed by culture, whereas antigenic techniques showed 17.9% false negatives. The most widely used antifungal treatment was amphotericin.

Conclusions: Pulmonary disease associated with steroid treatment and admission to an intensive care unit and the use of noninvasive ventilatory techniques are factors that may predispose to the emergence of an IPA.

© 2010 Elsevier España, S.L. and Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. All rights reserved.

Introducción

Se denominan aspergilosis todas aquellas enfermedades producidas por hongos del género *Aspergillus*. En los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia de las infecciones por estos hongos, en probable relación con el incremento de la esperanza de vida y del número de pacientes inmunodeprimidos (infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], trasplantes, terapéutica anti-neoplásica, etc.)¹. Especialmente susceptible a la infección es el paciente crítico, habiéndose detectado un progresivo aumento de los casos observados².

Existen varias formas de infección por *Aspergillus*, entre las que se incluyen la aspergilosis pulmonar invasiva (API), el aspergiloma y la aspergilosis broncopulmonar alérgica. La API es la forma de presentación más grave y se asocia a una elevada tasa de mortalidad. Se produce por la invasión de las esporas del parénquima pulmonar, produciendo una neumonía necrotizante con invasión sanguínea y aparición de infartos hemorrágicos. Los factores de riesgo asociados a su aparición pueden clasificarse en mayores (pacientes trasplantados de médula ósea, neutropénicos y oncológicos), intermedios (trasplante autólogo de médula ósea, malnutrición, tratamiento con glucocorticoides, infección por el VIH, trasplante de órgano sólido, diabetes mellitus, neoplasia sólida y enfermedad pulmonar, considerando como especialmente susceptibles en el grupo de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] a aquellos con ingresos previos en la Unidad de Cuidados Intensivos [UCI] y el tratamiento con glucocorticoides orales con altas dosis y de forma prolongada, no habiéndose encontrado una clara relación con el uso de corticoides inhalados) y menores (fibrosis quística, enfermedades del tejido conectivo y patología hepática)³. Clínicamente, existen varias formas de mani-

festación de la enfermedad invasiva: la neumonía aspergilar, que se presenta clínicamente de forma inespecífica y semeja una neumonía, la aspergilosis angioinvasiva, con diseminación vascular, y la traqueobronquitis, que se produce por invasión de la vía aérea por el germen con formación de úlceras y membranas⁴.

Entre las pruebas complementarias para el diagnóstico se encuentra el cultivo, que consiste en el aislamiento del *Aspergillus*. El más comúnmente visualizado es *A. fumigatus*. Las tinciones más empleadas son el blanco de calcoflúor o la metamina de plata. Dentro de las muestras respiratorias, la de mayor utilidad es el lavado broncoalveolar (BAL)⁴. Sin embargo, son frecuentes los falsos positivos en pacientes colonizados y los falsos negativos con una baja sensibilidad de la técnica (15-30%). Así, en los pacientes de bajo riesgo, un cultivo positivo se interpreta como colonización, en los de alto riesgo como infección y en los de riesgo medio debe valorarse según la clínica. En un estudio reciente se muestra que la probabilidad es más alta cuanto mayor sea el número de aislamientos⁵.

Otra técnica de diagnóstico es la realización de técnicas antigénicas y, dentro de éstas, el antígeno galactomanano. Se realiza mediante enzimoimmunoensayo (ELISA) y tarda de cinco a ocho días en detectarse, recomendándose contar con dos determinaciones positivas. Otro método antigénico es el glucano, también presente en casos de *Cándida*, por lo que no permite discriminar entre ésta y *Aspergillus*. Las técnicas moleculares de detección de ADN (reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) parecen aumentar la sensibilidad, aunque también se han observado falsos positivos⁴.

Respecto al tratamiento, es fundamental instaurarlo precozmente en caso de sospecha y mantenerlo hasta la erradicación clínica, radiológica y microbiológica. Actualmente el fármaco de elección es el voriconazol (derivado azólico)⁶.

Aunque clásicamente se ha empleado la anfotericina B, su uso se asocia a una elevada toxicidad renal, lo que conlleva un aumento de la mortalidad. Posteriormente han aparecido los derivados liposomales, que producen menos daño renal pero alcanzan menores concentraciones en el sistema nervioso central. La caspofungina es un fármaco del tipo equinocandina (inhibidor de la síntesis de glucano) cuyo uso ha sido recientemente aprobado. Tiene también utilidad frente a *Cándida* y actualmente se considera de segunda elección. En cualquier caso, hay que tener en cuenta que las nuevas líneas de investigación apuntan al uso combinado de antifúngicos con el fundamento teórico de sus diferentes mecanismos de acción⁷.

El objetivo principal de este estudio es analizar a los pacientes ingresados por API en los servicios de Medicina Interna, Neumología y Cuidados Intensivos de nuestro hospital durante un periodo de 10 años y evaluar los factores asociados a su desarrollo.

Material y métodos

Diseño

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se han incluido pacientes de cualquier sexo y edad, ingresados con el diagnóstico de API en los servicios de Medicina Interna, Neumología y Cuidados Intensivos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón desde el 1 de enero de 1997 hasta el 31 de diciembre de 2006. No se han incluido los pacientes ingresados en Oncología y Hematología.

Metodología

Se han reclutado, a través de la base de datos del servicio de archivo del hospital, los pacientes diagnosticados de API durante el periodo del estudio. Los pacientes incluidos han sido clasificados, según los criterios de Bulpa, en definitivos, probables y posibles⁸.

Se han recogido las siguientes variables: datos demográficos, antecedentes personales, características clínicas al ingreso, resultados de las pruebas complementarias, diagnóstico final, tratamiento prescrito, días desde el ingreso hasta la instauración del tratamiento antifúngico, estancia hospitalaria, respuesta clínica y microbiológica final y supervivencia.

Análisis estadístico

El estudio estadístico se ha realizado con el programa SPSS 14.0. Las variables cualitativas se han expresado en forma de frecuencia y porcentaje y las cuantitativas como media y desviación estándar. Se han tomado como significativos los valores de $p < 0,05$.

Resultados

Se han detectado 39 pacientes diagnosticados de API en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón desde el 1 de enero de 1996 hasta 31 de diciembre de 2006, 36 con API probable y 3 con API posible. Su edad media ha sido de $58,36 \pm 17,38$

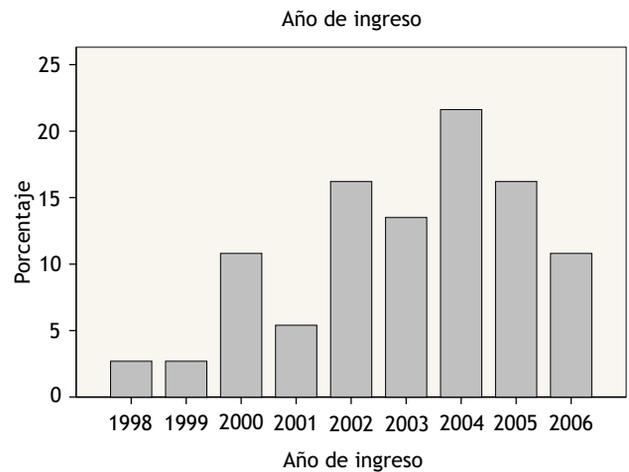


Figura 1 Evolución de la incidencia de la aspergilosis pulmonar invasiva durante el periodo del estudio.

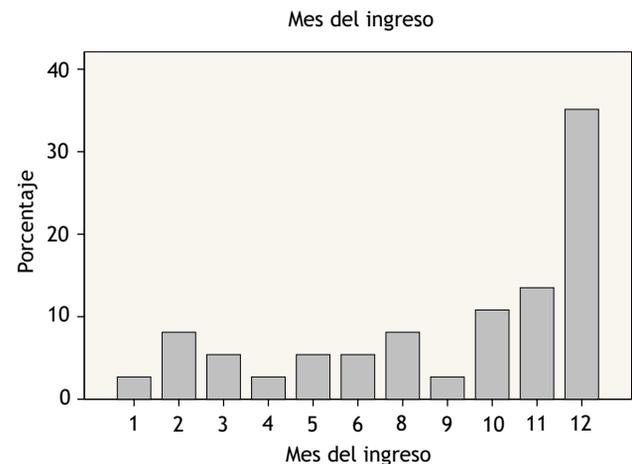


Figura 2 Distribución por meses de la aparición de aspergilosis pulmonar invasiva.

años, siendo el número total de varones de 33 (84,6%) y el de mujeres de 6 (15,4%). Al analizar la incidencia de esta forma de aspergilosis se ha observado un aumento de los casos en los últimos años (fig. 1) y, dentro de cada uno de ellos, una clara distribución invernal (fig. 2). En la tabla 1 se muestran los factores de riesgo que se han detectado en estos pacientes para el desarrollo de enfermedad aspergilar diseminada. Destaca la elevada frecuencia de algunos factores como la presencia de EPOC, detectada en 22 casos (56,4%), el empleo de técnicas invasivas como la intubación orotraqueal y la ventilación mecánica, encontrada en 19 (48,7%) y otros como el alcoholismo, la diabetes mellitus, la tuberculosis pulmonar activa y/o residual, la hepatopatía crónica y la utilización de tratamiento glucocorticoideo, bien por vía oral en dosis superiores a 20 mg al día durante al menos los diez días previos al ingreso, o bien por vía inhalada como parte de su tratamiento domiciliario habitual.

En cuanto a la clínica de inicio de la enfermedad, los síntomas y signos más frecuentes aparecen reflejados en la tabla 2. En dicha tabla puede apreciarse la elevada frecuen-

Tabla 1 Factores asociados en los pacientes diagnosticados de aspergilosis pulmonar invasiva

Factores de riesgo	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
IOT-VM	19	48,7
Malnutrición	6	15,4
Alcoholismo	5	12,8
DMID	5	12,8
DMNID	2	5,1
EPOC	22	56,4
Asma	3	7,7
Bronquiectasias	2	5,1
Tuberculosis pulmonar residual	7	17,9
Hepatopatía crónica	7	17,9
Inmunodeficiencia	7	17,9
Enfermedades hematológicas	4	10,3
VIH	3	7,7
Glucocorticoides orales	18	46,2
Glucocorticoides inhalados	7	17,9
Citotóxicos	4	10,3
Antibióticos (en los 3 últimos meses)	7	17,9

DMID: diabetes mellitus insulino-dependiente; DMNID: diabetes mellitus no insulino-dependiente; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IOT-VM: intubación orotraqueal-ventilación mecánica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 2 Síntomas y signos iniciales en los pacientes diagnosticados de aspergilosis pulmonar invasiva

Clínica	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Fiebre	20	51,3
Disnea	21	53,8
Tos	15	38,5
Expectoración	16	41,0
Hemoptisis	5	12,8
Dolor torácico	4	10,3
Cuadro constitucional	5	12,8

cia de fiebre, disnea y expectoración. En 3 pacientes (7,7%) no pudieron registrarse los síntomas iniciales, ya que cuando llegaron al hospital presentaban un bajo nivel de conciencia y signos de fracaso multiorgánico.

A todos los pacientes se les realizó una radiografía de tórax. Los hallazgos radiológicos más frecuentes se muestran en la tabla 3. El hallazgo más común fue la presencia de infiltrados, observada en 31 pacientes (79,5%). Otros signos radiológicos menos comunes fueron las cavidades (10,3%) y los nódulos pulmonares (7,7%). Únicamente se realizó una tomografía computarizada (TC) a 10 de los enfermos (25,6%). Al igual que en la radiografía de tórax, los hallazgos más frecuentes fueron la presencia de consolidaciones/in-

Tabla 3 Principales hallazgos detectados en la radiografía de tórax de los pacientes diagnosticados de aspergilosis pulmonar invasiva

Hallazgos radiológicos	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Bronquiectasias	5	12,8
Infiltrado/consolidación	31	79,5
Cavidad	4	10,3
Nódulo	3	7,7

Tabla 4 Pruebas complementarias realizadas y de las que se obtuvo un resultado positivo en los pacientes diagnosticados de aspergilosis pulmonar invasiva

Pruebas complementarias	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Técnicas antigénicas	8	20,5
Cultivo de esputo	10	25,6
Aspirado bronquial	23	59
Lavado broncoalveolar	5	12,8
Toracocentesis	2	5,1
Determinación de precipitinas	3	7,7
No realizadas (criterios clínico-radiológicos)	3	7,7

filtrados de aspecto necrotizante (60%), cavidades (30%) y nódulos pulmonares (30%).

En la tabla 4 pueden apreciarse las pruebas complementarias realizadas y de las que se obtuvo resultado positivo. Entre ellas destacan las técnicas antigénicas, realizadas en 8 pacientes (20,5%), y los cultivos de muestras respiratorias, efectuadas en 36 (92,3%), sobre todo cultivo de esputo (25,6%), aspirado bronquial (59%) y BAL (12,8%). Otros métodos diagnósticos fueron empleados en pocas ocasiones o incluso, ninguna. Es el caso de las técnicas moleculares o el cultivo de muestras obtenidas mediante cepillado bronquial o punción-aspiración con aguja fina. Cabe destacar que en 3 casos (7,7%) el diagnóstico se realizó únicamente por criterios clínico-radiológicos.

Los tipos de *Aspergillus* encontrados fueron *fumigatus* en 36 casos, *niger* en 2, *terreus* en 5, *flavus* en 4 (asociado con *niger* en un caso y *terreus* en otro) y *scedesprium* en 1. En los restantes casos no pudo determinarse el tipo de *Aspergillus*. No se encontró asociación entre el tipo de *Aspergillus* y la presencia de determinados factores de riesgo.

En cuanto a la terapia empleada en los pacientes diagnosticados de API, 35 (89,7%) recibieron tratamiento antifúngico (en los restantes el diagnóstico fue *post mortem*). En relación a los fármacos utilizados, 26 recibieron anfotericina B liposomal (66,7%), 9 voriconazol (23,9%), 14 caspofungina (35,9%) y 9 itraconazol (23,1%). Dieciocho enfermos (46,2%) recibieron tratamiento combinado con varios fármacos antifúngicos (tabla 5). El tiempo medio de retardo desde la aparición de los síntomas hasta el inicio del tratamiento fue de

16,31 ± 24,99 días, mientras que el tiempo medio de mantenimiento de la terapéutica antifúngica fue de 16,31 ± 11,88 días. Asimismo, 37 enfermos recibieron tratamiento antibiótico (94,9%), 30 glucocorticoides sistémicos (76,9%) y 2 tratamiento inmunomodulador (5,1%).

Sólo en un paciente con API se consiguió la erradicación microbiológica, observada con técnicas complementarias. El número de fallecimientos fue de 33 (84,6%). En los pacientes con API ingresados en UCI el porcentaje de defunciones fue del 100%.

Discusión

En este estudio hemos detectado una mayor incidencia de API en los últimos 5 años, en relación con los precedentes, y una tendencia a la aparición de casos durante el periodo invernal. También se ha apreciado una elevada mortalidad asociada a esta forma de aspergilosis, sobre todo en los pacientes ingresados en la UCI. Estos hallazgos resultan devastadores, sobre todo si se tiene en cuenta, como ya se apunta en estudios previos^{9,10}, que el ingreso en la UCI podría considerarse como un factor de riesgo por sí mismo, con independencia del resto de los factores asociados.

Los factores de riesgo más frecuentemente detectados en nuestro estudio para el desarrollo de API han sido el antecedente de EPOC y el uso de corticosteroides orales. Estos resultados son superponibles a los encontrados en un estudio previo en el que se incluyeron 1.753 pacientes ingresados en UCI en España¹¹. En un porcentaje significativo de casos se ha encontrado también como antecedente el empleo de corticoides inhalados. En relación con ello, algunos autores han planteado la posibilidad de que la administración de estos fármacos pueda constituir un factor de riesgo independiente³.

En lo que concierne a las pruebas diagnósticas realizadas a los pacientes de nuestro estudio debe señalarse que, si bien los hallazgos clínicos y radiológicos fueron concordantes con los descritos en este grupo de pacientes^{12,13}, en el 17,9% de los casos las técnicas antigénicas fueron negativas. En relación con ello, algunos autores han sugerido que el uso de técnicas serológicas puede tener un valor limitado en los pacientes con EPOC¹⁴. En un estudio retrospectivo en el que se incluyeron pacientes críticos sin enfermedades malignas, el 27% tenían EPOC, la determinación del galactomanano demostró una sensibilidad de sólo el 53% en pacientes con API probada o probable¹⁰. La baja sensibilidad del galactomanano en suero en estos pacientes es una limitación mayor. Mejores resultados fueron obtenidos en nuestro estudio con el cultivo, que fue positivo en todos los pacientes a los que se les efectuó esta técnica.

En cuanto al tratamiento, en nuestro estudio se observa un uso mayoritario de la anfotericina frente a voriconazol, probablemente condicionado por el amplio periodo del estudio. En el año 2002 se registró, en un gran ensayo clínico aleatorizado, una respuesta y una tasa de supervivencia superiores en los pacientes que recibieron voriconazol en comparación con la anfotericina B. Estos resultados llevaron a establecer la recomendación del uso de voriconazol como tratamiento de primera línea de la API⁶. Sin embargo, aunque este estudio incluyó 277 pacientes, sólo 16 de ellos estaban recibiendo tratamiento esteroideo como factor predisponente, mientras que la mayoría de los sujetos res-

Tabla 5 Tratamiento antifúngico recibido por los pacientes diagnosticados de aspergilosis pulmonar invasiva

Tratamiento antifúngico	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Anfotericina B liposomal	26	66,7
Voriconazol	9	23,1
Caspofungina	14	35,9
Itraconazol	9	23,1
Tratamiento combinado	18	46,2
No tratamiento	4	10,3

tantes tenían enfermedades hematológicas malignas. Debido a ello, la evidencia de superioridad del voriconazol sobre la anfotericina B no puede inferirse de este estudio. Se requieren, por lo tanto, ensayos clínicos prospectivos adecuadamente diseñados que comparen el voriconazol con las formulaciones convencionales y/o liposomales de la anfotericina B en pacientes de alto riesgo no inmunocomprometidos, incluyendo sujetos con EPOC, antes de establecer conclusiones definitivas.

Por otra parte, en 18 de los pacientes con API (46,2%) se realizó una terapia combinada con antifúngicos. En este sentido, en algunas series se han obtenido cifras de supervivencia superiores en pacientes que han recibido tratamiento combinado, en comparación con aquellos tratados con monoterapia⁷.

Bibliografía

- Díaz Sánchez C, López Viña A. Aspergilosis y pulmón. Arch Bronconeumol. 2004;40:114-22.
- Vandewoude KH, Blot SI, Dupuydt P, Benoit D, Temmerman T, Colardyn F, et al. Clinical relevance of aspergillus isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. Critical Care. 2006;56:269-76.
- Olaechea Astigarraga PM, Álvarez Lerma F, Zaldibar Enríquez E. Aspergilosis pulmonar invasiva en el paciente crítico. Retos del futuro. Medicina Intensiva. 2006;30:386-91.
- Camacho Montero J, Doblás A. Aspergilosis invasiva en el paciente crítico: diagnóstico, planteamiento terapéutico actual y nuevas tendencias. Medicina Intensiva. 2006;4:38-46.
- Bouza E, Guinea J, Peláez T, Pérez-Molina J, Alcalá L, Muñoz P. Workload due to aspergillosis fumigatus and significance of the organism in the microbiology laboratory of a general hospital. J Clin Microbiol. 2005;43:2075-9.
- 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.
- Marr KA, Baek M, Carter RA, Kim HW, Grey L. Combination of antifungal therapy for invasive aspergillosis. Clin Infect Dis. 2004;1:237-46.
- Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2007;30:782-800.
- Vandewoude KH, Blot SI, Benoit D, Colardyn F, Vogelaers D. Invasive aspergillosis in critically ill patients: attributable mortality and excesses in length of ICU stay and ventilator dependence. J Hosp Infection. 2004;56:269-76.

10. 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;170:621-5.
11. Garnacho-Montero J, Amaya Villar R, Ortiz Leyba C, León C, Álvarez Lerma F, Nolla Salas J, et al. Isolation of Aspergillosis spp. From the respiratory tract in critically ill patients, risk factors, clinical presentation and outcome. *Critical Care.* 2005; 9:R191-9.
12. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, et al. Practice guidelines for diseases caused by aspergillus. *Infection disease of America. Clin Infection Disease.* 2000;342:756-62.
13. Soubani AO, Chandrasekar PK. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest.* 2002;121:1998-9.
14. Ader F, Bienvenu AL, Rammaert B, Nseir S. Management of invasive aspergillosis in patients with COPD: rationale use of voriconazole. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:279-87.