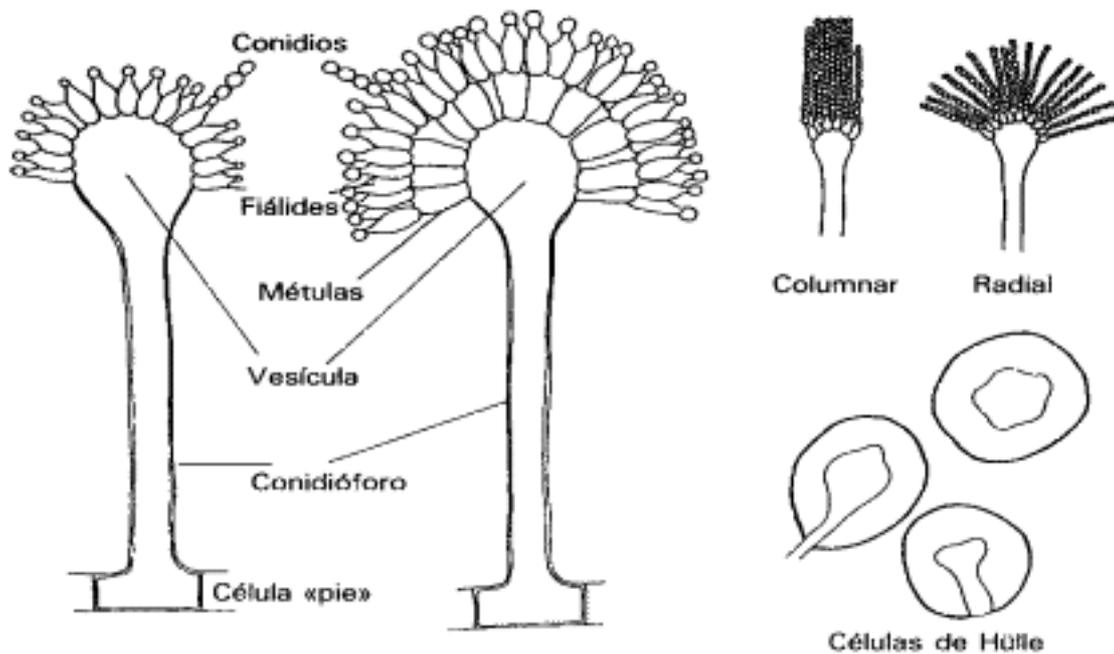


INTRODUCCIÓN

Denominamos aspergilosis a los distintos síndromes clínicos producidos por *Aspergillus*. El género *Aspergillus* fue descrito por primera vez en 1729 por P. A. Micheli, quien comprobó que la cabeza conidial de este hongo se parecía a un "aspergillum" (instrumento utilizado para dispersar agua bendita). *Aspergillus* es un hongo filamentoso hialino ubicuo, productor de enfermedades de distribución universal que ocasionalmente pueden aparecer en forma de brotes hospitalarios tras obras de remodelación.

CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

Se conocen unas 900 especies de *Aspergillus*, que Rapper y Fennell clasifican en 18 grupos, de los que sólo 12 se relacionan con enfermedad humana: *Aspergillus fumigatus* (85%), *A. flavus* (5-10%), *A. niger* (2-3%), *A. terreus* (2-3%), *A. versicolor*, *A. nidulans*, *A. glaucus*, *A. clavatus*, *A. cervinus*, *A. candidus*, *A. flavipes* y *A. ustus*. Esta clasificación se basa en las siguientes características morfológicas del hongo: tamaño y forma de las cabezas conidiales, morfología de los conidióforos, fiálides y métulas, y en la presencia de células de Hülle y de esclerocios. En la siguiente figura se muestran las principales estructuras morfológicas del género *Aspergillus*:



En la tabla 1 describiremos brevemente las características morfológicas de las principales especies implicadas en patología humana.

PATOGENIA

Aspergillus es un ejemplo de lo que denominamos "patógeno oportunista", es decir, que suele afectar a pacientes con mecanismos de defensa comprometidos. Entre los factores de patogenidad de este hongo se encuentran:

- El pequeño tamaño de sus conidias que permite que sean aspiradas y que pueda causar infección en el pulmón y en los senos paranasales.
- Su capacidad de crecer a 37°C, lo que le hace idóneo para afectar al humano.
- Su capacidad de adherencia a superficies epiteliales y posiblemente endoteliales y su gran tendencia a invadir los vasos sanguíneos.
- La producción de un gran número de productos extracelulares tóxicos para las células de los mamíferos (elastasa, restrictocina, fumigatoxina, etc.).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La clasificación de las principales formas clínicas producidas por *Aspergillus spp.* se muestra en la tabla 2. Es esencial reconocer que *Aspergillus* puede ser un colonizador, causar enfermedad alérgica, infección local o ser responsable de cuadros invasivos de gran gravedad. Es labor del microbiólogo obtener la información clínica necesaria para poder diferenciar estas situaciones. Exponemos brevemente algunos ejemplos de las diversas infecciones causadas por este microorganismo.

- **Onicomicosis:** No es demasiado frecuente. Ciertas especies como *A. fumigatus* y *A. versicolor* pueden afectar a uñas dystroóficas, dando lugar a hiperqueratosis y a un cambio en la coloración de las mismas.
- **Otomicosis:** Producidas principalmente por *A. niger* y *A. fumigatus*. Puede aparecer prurito local y vertigo, con eliminación de cerumen rico en masas de micelio. Ciertas condiciones como el eczema y la seborrea favorecen la colonización por *Aspergillus*.
- **Sinusitis alérgica:** Los senos paranasales están ocupados por moco rico en eosinófilos, cristales de Charcott-Leyden e hifas.
- **Aspergilosis broncopulmonar alérgica:** Suele deberse a la inhalación de conidias e hifas de *Aspergillus*. El paciente presenta eosinofilia, infiltrados pulmonares hemorrágicos, bronquiectasias centrales y una prueba cutánea positiva para *Aspergillus*. Las IgE totales y las IgG anti-*Aspergillus* en suero están elevadas. En casos crónicos puede aparecer fibrosis pulmonar con pérdida gradual de la función pulmonar. En ocasiones, cuando se entra en contacto con grandes cantidades de alérgeno (trabajadores de molinos de grano, de silos, etc.), puede producirse una alveolitis alérgica extrínseca por *Aspergillus*. Los síntomas aparecen varias horas después de la exposición y consisten en tos seca, disnea y, en ocasiones, fiebre.
- **Aspergilomas:** Producidos por colonización de cavidades previas (tuberculosis, sarcoidosis, histoplasmosis o bronquiectasias) por *Aspergillus*. Pueden ser asintomáticos o cursar con hemoptisis, sobreinfección bacteriana o invasión tisular. El diagnóstico es fundamentalmente radiológico, a partir de la visualización de cavidades con una masa opaca rodeada de aire que se mueve cuando el paciente cambia de postura. Las imágenes se observan mucho mejor con tomografía computarizada o resonancia magnética que con radiología simple. El diagnóstico radiológico siempre ha de acompañarse de la presencia de niveles altos de IgG frente a *Aspergillus* y la presencia, generalmente intermitente, de tinciones y cultivos con *Aspergillus* de las secreciones respiratorias. En ocasiones los aspergilomas pueden localizarse en los senos maxilares dando lugar a cefalea, rinorrea y secreción postnasal.
- **Aspergilosis pulmonar invasiva:** En los últimos años la incidencia de aspergilomas ha disminuido, mientras que la aspergilosis pulmonar invasiva (API) ha ido en aumento. En pacientes con leucemia, la incidencia de API oscila entre el 5-24%, y en trasplantados de órgano sólido entre el 1 y el 10%. Los factores de riesgo más importantes son la neutropenia (<500 y, sobre todo, <100 células/10⁶/l), la neutropenia prolongada, el tratamiento con esteroides, la enfermedad del injerto contra huésped en los trasplantes de médula ósea, el rechazo agudo y la enfermedad por CMV en los trasplantados de órgano sólido y el SIDA avanzado. Las manifestaciones clínicas suelen comenzar con la aparición de fiebre, seguida a los pocos días de síntomas respiratorios como dolor torácico, tos, taquipnea o hemoptisis. Los infiltrados radiológicos se detectan mejor por tomografía computarizada y pueden ser variados (nódulos, cavitación, lesiones triangulares con base pleural, etc.). La infección puede diseminarse por vía hematogena o extenderse a estructuras contiguas, como los grandes vasos, produciendo hemorragias en ocasiones fatales. La detección de anticuerpos frente a *Aspergillus* no tiene utilidad en el diagnóstico de la API. La mortalidad es muy elevada.
- **Aspergilosis pulmonar necrosante crónica:** Suele afectar a ancianos con enfermedades pulmonares previas. Tiene un curso lento (meses o años), con aparición de infiltrados en los lóbulos superiores, fibrosis y cavitaciones. El paciente desarrolla anticuerpos frente a *Aspergillus* detectables en el laboratorio. Aunque no suele haber complicaciones, pueden producirse neumotórax, aspergilomas o, incluso, aspergilosis pulmonar invasiva.
- **Sinusitis:** La rinosinusitis aguda afecta, sobre todo, a pacientes muy inmunodeprimidos, mientras que la crónica puede aparecer en pacientes inmunocompetentes. En el primer caso no es rara la extensión a los tejidos contiguos imitando la mucormicosis rinoorbitaria o incluso la afectación del SNC por extensión local o por vía hematogena, con producción de infartos cerebrales, meningitis o abscesos intracraneales.
- Otras manifestaciones sistémicas de *Aspergillus* incluyen la endocarditis, aneurismas micóticos, infección de prótesis vasculares, osteomielitis, endoftalmítis y afectación de órganos como el cerebro, estómago, hígado, bazo y riñones. Hasta el 30% de las aspergilosis invasivas son diseminadas.

DIAGNÓSTICO

Hemos comentado previamente los criterios diagnósticos de las principales aspergilosis superficiales, por lo que nos centraremos ahora en las invasoras. Aunque los datos clínicos y radiológicos son de gran ayuda, como hemos visto, el diagnóstico de aspergilosis invasora debe ser establecido mediante la combinación de datos histológicos (visualización de hifas compatibles con las de *Aspergillus*) y microbiológicos (visualización de hifas en el examen en fresco y aislamiento de *Aspergillus* en cultivo), dado que ninguno de ellos puede, por sí sólo, asegurar el diagnóstico. Las tinciones histológicas más utilizadas son la tinción de metenamina de plata y la de hematoxilina-eosina, aunque esta última no es útil cuando los tejidos están necrosados. La visualización en histología debe ser confirmada con el aislamiento en cultivo, ya que las hifas de *Aspergillus* son indistinguibles de las de *Pseudallescheria boydii* o *Fusarium spp.* *Aspergillus* crece bien en casi todos los medios de cultivo, tanto para bacterias como para hongos, aunque muchas especies son sensibles a la cicloheximida. La temperatura óptima de crecimiento es de 37° C pudiendo ser visibles los micelios a las 48 horas de incubación.

En ocasiones no es posible obtener una biopsia y el diagnóstico debe basarse solamente en los datos microbiológicos y en las manifestaciones clínicas. La visualización de hifas sugestivas de *Aspergillus* (hifas hialinas septadas de unos 2 µm de diámetro

con ramificaciones dicotómicas en ángulos de 45°) en el examen directo de la muestra suele ser un dato con un alto valor predictivo de enfermedad en el contexto clínico adecuado. Algunos autores han demostrado recientemente que la centrifugación de la muestra y el examen en fresco del sedimento incrementa de forma importante la utilidad de este procedimiento. La visualización directa se realiza con KOH, con o sin componentes fluorescentes, como el blanco de calcoflúor. El examen en fresco para hongos de muestras procedentes de pacientes inmunodeprimidos debe ser realizado con rapidez y atención y por un experto, dado que la información que de él emane puede ser de trascendencia vital para el paciente. Por otra parte, es importante recordar que con frecuencia las muestras se han obtenido mediante técnicas agresivas para el paciente (fibrobronoscopias, biopsias, punciones, etc.) por lo que son difíciles de reemplazar.

El aislamiento de *Aspergillus* de una muestra respiratoria de un paciente inmunodeprimido tiene un elevado valor predictivo positivo, aunque debe siempre considerarse la posibilidad de contaminación o de que refleje una mera colonización del tejido afectado. En cualquier caso, es un hallazgo que debe informarse con rapidez al médico responsable. En un estudio reciente realizado por Horvath y Dummer se comprobó que el valor predictivo positivo del cultivo de *Aspergillus* oscilaba entre el 82% de los trasplantados de médula ósea y el 14% en los pacientes seropositivos para el VIH. El aislamiento de numerosas colonias de *Aspergillus*, o hacerlo repetidamente, apoya la significación clínica de un resultados microbiológico.

Las pruebas inmunológicas de detección de anticuerpos constituyen un método diagnóstico de gran utilidad en los aspergilomas, ya que aproximadamente el 90% de los pacientes poseen anticuerpos detectables. La técnica más utilizada es la de inmunodifusión, aunque se han desarrollado otras con mayor sensibilidad, como el enzimoimmunoensayo (ELISA, BALISA), radioinmunoensayo y métodos de inmunofluorescencia indirecta. A diferencia de lo que ocurre con el aspergiloma, estas técnicas no son útiles en el diagnóstico de API.

Se están estudiando diversos métodos de detección de antígenos, como el galactomanano, o de sus metabolitos, como el d-manitol, tanto en el suero como en la orina u otros líquidos corporales. Las técnicas habitualmente utilizadas son el enzimoimmunoensayo, el *immunoblotting* y el radioinmunoensayo. Aunque estos métodos tienen una gran especificidad, su sensibilidad no es muy alta, debido al rápido aclaramiento de los antígenos del suero, que hace necesario un seguimiento prospectivo y seriado de los pacientes. En la actualidad no forman aún parte del conjunto de técnicas diagnósticas habitual en nuestros hospitales.

El desarrollo de técnicas de biología molecular o de detección antigénica puede dar lugar a métodos muy sensibles y rápidos que favorezcan el pronóstico de las aspergilosis más graves. Recientemente se ha desarrollado una PCR que amplifica una región de ADN ribosomal muy específica de *Aspergillus fumigatus* cuyos resultados preliminares son muy alentadores por su elevada sensibilidad y especificidad.

TRATAMIENTO

En las onicomicosis el tratamiento de elección es la extirpación de la uña afectada o, preferiblemente, la aplicación de sustancias queratolíticas como la urea o el tratamiento con antifúngicos como el itraconazol. Las otomicosis se tratan mediante la limpieza del conducto auditivo y con medidas correctoras de los factores locales predisponentes. Los aspergilomas son con frecuencia tratados quirúrgicamente, sobre todo cuando se acompañan de hemoptisis o invasión local. Cuando el procedimiento quirúrgico está contraindicado o en casos leves, el tratamiento con itraconazol ha dado buenos resultados. Se han utilizado también instilaciones intracavitarias con diversos antifúngicos, con resultados variables.

La anfotericina B intravenosa, a dosis de 0,7-1,5 mg/Kg/día, ha sido tradicionalmente el tratamiento de elección para pacientes con aspergilosis invasiva. En una revisión reciente de 2.121 casos de aspergilosis hubo una respuesta favorable a la anfotericina B en el 55% de los pacientes, aunque en trasplantados de médula ósea y en casos de aspergilosis cerebral la tasa de mortalidad fue superior al 95%.

La gran toxicidad de la anfotericina B ha dado lugar a la difusión del uso de derivados lipídicos, como la anfotericina liposomal, el complejo lipídico y la dispersión coloidal. Estas formulaciones disminuyen de forma muy importante la toxicidad y permiten administrar dosis mucho más elevadas (hasta 5mg/Kg/día). Su principal problema es su elevado precio.

El itraconazol es otro fármaco activo frente a *Aspergillus* que puede utilizarse bien como tratamiento de primera línea o como tratamiento de consolidación tras la administración inicial de anfotericina B. Se han obtenido buenos resultados con este fármaco en afecciones pulmonares, óseas y pericárdicas, entre otras. Es muy conveniente controlar los niveles séricos y prestar especial atención a las posibles interacciones medicamentosas. Se ha utilizado también combinaciones de anfotericina B con otros antifúngicos como la 5-fluorocitosina, o con rifampicina, aunque no hay resultados concluyentes.

En caso de endocarditis la sustitución valvular es el tratamiento de elección, mientras que en la endoftalmítis es necesario practicar una vitrectomía y administrar anfotericina B intravítrea y sistémica. El tratamiento quirúrgico de otras aspergilosis invasivas depende tanto del estado inmunológico del paciente como de la forma clínica.

QUIMIOPROFILAXIS

Los enfermos neutropénicos con historia de aspergilosis pulmonar deben recibir anfotericina B intravenosa en cada episodio de aplasia para evitar recidivas. Actualmente se están realizando estudios sobre la eficacia profiláctica de instilaciones o inhalaciones nasales de anfotericina B en pacientes neutropénicos y trasplantados pulmonares; aunque el fármaco es bien tolerado, no hay aún resultados concluyentes sobre su eficacia. Otra forma profiláctica actualmente en estudio es la combinación de itraconazol oral con y sin anfotericina B intranasal.

I. En el huésped normal

- A. Enfermedades alérgicas
 - Aspergilosis broncopulmonar alérgica
 - Sinusitis alérgica
- B. Infecciones superficiales
 - Otomicosis, onicomycosis
- C. Infección invasiva
 - Aspergilosis pulmonar, sinusitis invasiva

II. Enfermedad saprofítica

- Aspergiloma
- Sinusitis

III. Infección asociada al daño tisular, la cirugía o la presencia de cuerpos extraños

- A. Infecciones superficiales (queratitis y/o endoftalmitis)
 - Aspergilosis en quemaduras
- B. Sobre heridas quirúrgicas
 - Endocarditis sobre válvula protésica, empiemas y aspergilosis pleural, osteomielitis
- C. Asociada a cuerpos extraños
 - Catéter de Hickman u otras vías centrales, diálisis peritoneal crónica ambulatoria, catéter de diálisis

IV. Infección en el huésped inmunodeprimido

- A. Aspergilosis cutánea primaria
- B. Aspergilosis pulmonar
 - Aspergilosis pulmonar aguda invasiva
 - Aspergilosis pulmonar necrotizante crónica
- C. Aspergilosis de las vías aéreas
 - Traqueobronquitis invasiva
 - Aspergilosis bronquial obstructiva
- D. Rinosinusitis
- E. Aspergilosis diseminada
 - Cerebral, renal, cutánea, etc.