

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICA DE LA ASPERGILOSIS**

## Clinical Epidemiological Characterization of Aspergillosis

Incia Saraí Orellana Valdez<sup>1</sup>**RESUMEN**

La aspergilosis es una infección o respuesta alérgica debida al hongo *Aspergillus spp.* El hongo comúnmente crece en hojas muertas, granos almacenados, pilas de estiércol o abono u otra vegetación en descomposición. Implica un amplio espectro de entidades que requieren de alto grado de sospecha por mantener altas tasas de mortalidad, especialmente en el paciente inmunosupreso, estas pueden ser modificadas con el tratamiento temprano. **Objetivo:** actualizar las características clínicas y epidemiológicas de la aspergilosis incluyendo el diagnóstico y manejo, así como los factores presentes en general y en particular en los inmunosupresos. **Material y Métodos:** se realiza selección bibliográfica de revisiones y guías de manejo en las bases de datos bibliográficas PUBMED (últimos 5 años), SciELO y Revistas Hondureñas (BVS); se incluyen 21 referencias sobre diferentes aspectos de diagnóstico, manejo y tratamiento de aspergilosis. **Conclusión:** la sospecha de aspergilosis en cualquier cuadro respiratorio atípico con manifestaciones similares a tuberculosis o asma, debe ser mandatorio en los protocolos hospitalarios de manejo, especialmente en individuos con factores de riesgo conocidos, que implican riesgo ocupacional de contacto con conidias de *Aspergillus spp.*

**Palabras clave:** Aspergilosis, micosis, esporas fúngicas, diagnóstico.

**ABSTRACT**

Aspergillosis is an infection or an allergic reaction caused by the mold *Aspergillus spp.* It usually grows in dead leaves, stored grains, piles of manure or any other decomposing vegetation. Aspergillosis includes a wide spectrum of entities that require a high degree of suspicion due to its high mortality rate, especially among immunosuppressed patients; they can be modified with an opportune treatment. **Objective:** To update aspergillosis's clinical and epidemiological characteristics, including diagnosis and treatment, as well as the factors that are generally present, particularly among immunosuppressed patients. **Material and Methods:** A bibliographical selection of reviews and management guides was made in databases including PUBMED (last 5 years), SciELO and Honduran Medical Journals (BVS); 21 references are included, describing aspergillosis's different aspects such as diagnosis, management and treatment. **Conclusion:** The suspicion of aspergillosis in any atypical respiratory condition with clinical characteristics resembling tuberculosis or asthma should be mandatory in hospital management protocols, especially in individuals with known risk factors, which include occupational risk of contact with *Aspergillus spp.*

**Keywords:** Aspergillosis, mycoses, spores, fungal; diagnosis.

**INTRODUCCIÓN**

Hasta hace menos de una década se empezó a considerar la carga de las enfermedades fúngicas como problema de salud pública global, estimándose las muertes por infecciones por hongos similares a las de fallecimientos por tuberculosis y paludismo, con alrededor de un millón y medio de fallecimientos anuales a nivel global<sup>(1, 2)</sup>. La exposición humana a los hongos vía inhalación, digestión y/o inoculación traumática es parte de la vida, la vasta mayoría de estos encuentros serán asintomáticos, de hecho menos de 100 especies de las cinco millones conocidas están asociadas a enfermedad humana<sup>(3)</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna, Instituto Hondureño de Seguridad Social, Tegucigalpa, Honduras.

Centro Médico Hondureño, Tegucigalpa, Honduras.

Autor de correspondencia: Incia Saraí Orellana Valdez, isov87@hotmail.com

Recibido: 31/07/2019

Aceptado: 20/09/2019

Aunque afecta con mayor frecuencia los pulmones, la aspergilosis se puede desarrollar virtualmente en cualquier sistema orgánico y comportarse como enfermedad diseminada (fungemia) e implica invasión sistémica del SNC y otros órganos (como: ojos, riñón, corazón y piel), en particular en pacientes con granulocitopenia prolongada luego de quimioterapia<sup>(4)</sup>. *Aspergillus* es el hongo filamentoso patogénico más importante en humanos, clasificándose clínicamente las enfermedades que induce en tres categorías: a. Aspergilosis Pulmonar Invasiva (API), b. Aspergilosis Crónica Pulmonar (ACP) y Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA)<sup>(5)</sup>; estimándose responsable por más de 200 000 casos anuales de API, más de 1.2 millones de casos de ACP y entre 4.8-10 millones de ABPA y sensibilización fúngica en asmáticos severos<sup>(6)</sup>. El principal factor de riesgo es la inmunosupresión prolongada, como el caso de trasplante hematopoyético (antes del día 30 o después del día 90), tumores sólidos y enfermedad inmunológica entre otros; entre los factores de riesgo los ambientales como el tipo de trabajo (contacto con materiales de construcción, trabajo agrícola y polvo domiciliario) han mostrado cada vez mayor importancia epidemiológica<sup>(7)</sup>.

En América Latina, la prevalencia de aspergilosis ocurre en 3% de los pacientes con trasplante de médula ósea y en 1.3% de casos sometidos a trasplante de hígado, la especie más frecuentemente aislada es *Aspergillus fumigatus* y la presentación más común es la pulmonar seguida de la sinusitis<sup>(8)</sup>, sin embargo hay escasa literatura sobre esta temática. En Honduras hay pocas publicaciones sobre aspergilosis, estas consisten en un reporte de caso clínico, el primero publicado en 1944<sup>(9)</sup> y el segundo caso fue de API en el embarazo<sup>(10)</sup>. El objetivo es actualizar las características clínicas y epidemiológicas de la aspergilosis incluyendo el diagnóstico y manejo, así como los factores presentes en general y en particular en los inmunosupresos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza búsqueda en base de datos bibliográfica PUBMED aplicando filtros como “review”, “last 5 years” a los términos “aspergilosis” (n=611), “aspergilosis” AND “epidemiology” (n=136), seleccionándose 19 publicaciones en orden descendente de fecha más reciente a menos reciente y de acuerdo a la extensión de cobertura del tema o profundidad de aspectos específicos de la enfermedad como criterios de selección. Se realiza búsqueda en base de datos bibliográfica ScIELO para el término “aspergilosis” en español y “aspergilosis” en inglés, recuperándose dos

referencias de texto completo de reporte de caso clínico cada una por lo que se excluyen de la revisión bibliográfica.

Se consultan las revistas nacionales de Honduras en la biblioteca virtual en salud Honduras ( www.bvs.hn), para el término de búsqueda “aspergilosis”, “hongos”, recuperándose dos publicaciones, ambas reportando un caso clínico cada una.

## DESARROLLO Y DISCUSIÓN

### Biología y patogenicidad

Algunas especies son clasificadas como extremófilas, por resistir altas temperaturas (85°C), presión, radiación ionizante y ultravioleta, caotropicidad, así como a ciclos de desecación y rehidratación, lo que promueve la esporulación con esporas hidrofóbicas y flotadoras como las que colonizan materiales de construcción, además de una prolongada longevidad (>60 años), sobreviviendo en condiciones límite para la vida terrestre<sup>(4)</sup>.

La inhalación de conidias desecadas y el complejo de eventos, que se desencadenan en la transformación a hongo con hifas que penetran el epitelio del alveolo pulmonar, son un reto para el sistema de defensa humano, ya que este tarda 24 horas en reaccionar.

Condiciones como inmunosupresión favorecen la angioinvasión que a la vez, disemina las hifas por todos los órganos y favoreciendo la necrosis tisular, para mantener bajo control los leucocitos y antifúngicos<sup>(4)</sup>. En el caso que la conidia desencadene una reacción alérgica (ABPA) como asma, sinusitis o alveolitis mediada por IgE, usualmente no hay colonización micelial, evitar el ambiente contaminado con conidias remediará el problema<sup>(4)</sup>.

### Epidemiología

El modelo de ocurrencia de la enfermedad es cada vez más dinámico, con emergencia importante de infecciones fúngicas en la segunda mitad del siglo XX, no sólo influenciado por las condiciones del huésped, inóculo y otros factores importantes, sino por efecto del uso de antineoplásicos, glucocorticoides, moduladores autoinmunes, fallas en trasplante de órganos, pandemia del SIDA<sup>(3)</sup> y a finales del siglo pasado se reporta resistencia *A. fumigatus* a nivel global<sup>(6)</sup>.

Entre los factores de riesgo más comunes están los ambientales (cambios climáticos, tabaquismo, ambiente rural, exposición a hongos, tipo de trabajo, exposición a animales, polvo casero, maceteras, cuartos sin filtros ambientales y agua) y los propios del huésped (genéticos, inmunes, ambientales y específicos del paciente inmunocomprometido)<sup>(7)</sup>. A continuación se muestra la estratificación de riesgo propuesta por Pagano et al, como categorías basándose en tasas de incidencia y mortalidad (Cuadro 1).

En Francia, se ha estimado que el 1.47% de la población sufre alguna infección seria por hongos, reportándose prevalencia anual de la ABPA en 145/100 000 habitantes y la forma de CPA 5.24/100 000 habitantes, la forma invasiva (API) 1.8/100 000 habitantes<sup>(2)</sup>. En España se reporta prevalencia de aislamientos de hongos filamentosos de 1.6/millón de habitantes, el más frecuente fue *Aspergillus* (86.3%) desglosados así: *A. fumigatus* (48.5%), *A. flavus* (8.4%), *A. tubingensis* (6.8%) y *A. niger* (6.5%), el resto fueron especies que pueden ser más difíciles de identificar y con probable resistencia a fármacos habitualmente utilizados<sup>(1, 4)</sup>.

**Cuadro 1. Estratificación de riesgo de enfermedad por invasión fúngica del paciente inmunocomprometido**

Bajo Riesgo	Riesgo Intermedio	Alto Riesgo
Trasplante alogénico hematopoyético de médula ósea.	Leucemia linfoblástica aguda	Leucemia mieloide aguda (sobre todo en la primera inducción).
Linfoma de Hodgkin.	Leucemia linfocítica crónica	Trasplante alogénico hematopoyético de médula ósea (particularmente con origen en sangre de cordón).
Enfermedad crónica mieloproliferativa* (CML y Ph-).	Linfoma	Trasplante de corazón, hígado y pulmón.
Tumor neoplásico sólido	EPOC**	
Trasplante de riñón.	SIDA	
Enfermedad inmunológica crónica.	Síndromes mielodisplásicos	
Lupus eritematoso sistémico		

\*CML: Leucemia mieloide crónica. \*\*Ph-: Filadelfia negativo. \*\*\*EPOC: Enfermedad obstructiva crónica. Fuente: Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2011;66 Suppl 1:i5-14. Epub 2011/01/05.

### Diagnóstico

La muestra exige particularmente transporte y procesamiento cuidadoso, con riesgo de rechazo en laboratorio para muestras con pobre calidad, prefiriéndose muestra de tejido, aspirados y líquidos corporales en el caso de aspergilosis pulmonar. Un hisopado es de calidad inferior, aceptándose en el caso de nasofaringe; el clínico debe establecer en la solicitud del examen si el paciente sufre de una condición particular (inmunosupresión). El estándar de oro es obtener una muestra de tejido y demostrar la presencia de hifas o recuperación del agente, aunque esto en muchos casos no es posible en la práctica. Si se utilizare un medio no basado en cultivo, la muestra debe tomarse antes del tratamiento antifúngico, ya que puede disminuir la sensibilidad del Galactomanano (GM), un recurso muy

utilizado para diagnóstico y seguimiento<sup>(11)</sup>, que es entre 44-90%, dependiendo de las condiciones del huésped y aspectos como tratamiento antibiótico, reportándose casos de falsos positivos en asociación con la administración de piperacilina-tazobactam y amoxicilina-clavulanato, así como reacción cruzada con histoplasmosis y blastomicosis<sup>(12)</sup>.

El Inmunoensayo Enzimático Serial (EIA), se utiliza para tamizaje de pacientes con alto riesgo (malignidad hematológica) que no reciben profilaxis antifúngica, la alternativa Platelia EIA (BioRad, Hércules, CA™), es una alternativa en paciente sintomático sospechoso de API aún si está recibiendo tratamiento antifúngico<sup>(12)</sup>. El (1-3)-β-glucano puede ser útil, especialmente para monitoreo de paciente de alto riesgo por su valor predictivo negativo, aunque se ha reportado sobre la

utilidad de la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) combinado con GM, con hasta 98% de sensibilidad, sin embargo, la falta de estandarización en los métodos de PCR dificulta su aplicación. El desarrollo de pruebas basadas en ácido nucleico (AsperGenius, PathoNostics, B.V., Holanda <sup>TM</sup>), ha demostrado sensibilidad de 78% y especificidad de 100% en la identificación de mutaciones relacionadas con resistencia, aunque aún no ha sido aceptado en EUA <sup>(12, 13)</sup>, con evidencia aún escasa para métodos como la tecnología de flujo lateral, usando anticuerpos monoclonales para *Aspergillus* <sup>(14,15)</sup>. La incidencia de aspergilosis invasiva (IA) está aumentando en varios países como Francia, y de hecho, se omiten numerosos casos que solo se diagnostican en la autopsia <sup>(16)</sup>.

El diagnóstico de imagen se basa en la utilización de radiografía de tórax, Imagen por Resonancia Magnética (RMN) y Tomografía Axial Computarizada (TAC), en la clasificación clínica-imagenológica se aborda la utilidad de estos recursos, de acuerdo con la entidad clínica abordada del espectro de aspergilosis.

### Generalidades del tratamiento

Desde la década de los noventa, los triazoles han sido y continúan siendo la piedra angular del tratamiento y profilaxis por aspergilosis aguda y crónica <sup>(6,17)</sup>. Algunos de los nuevos recursos terapéuticos ofrecen ventajas, así por ejemplo biodisponibilidad mejorada como Itraconazol (ITR), Voriconazol (VOR), Pozaconazol (POS) en suspensión líquida, tabletas y formulación Intravenosa (IV), y toxicidad reducida como el isavuconazol en formulación oral e IV. Aún se utilizan ampliamente la Anfotericina B (AMB) como deoxicolato (excepto en caso *A. terreus* por resistencia) y la menos nefrotóxica preparación líquida (AMB-L), cuyo mecanismo de acción es la extracción del ergosterol de la membrana, lo que lleva a la muerte del hongo, esta última variedad se administra en dosis de 3-5 mg/kg/día, sin eficacia agregada a dosis mayores y mayor toxicidad <sup>(12)</sup>.

El VOR es un triazol de segunda generación reconocido como de primera elección en AI y considerado más eficaz que AMB-deoxicolato a dosis de carga de 6 mg/kg/IV/cada 12 horas/2 dosis, seguido por 4 mg/kg/cada 12 horas, la dosis oral es de 200 mg/BID después de la dosis de carga en adultos ó 4 mg/kg/dosis/BID/día, con monitoreo sérico (nl: 1-5.5 µg/ml) ya que se relaciona con efectos adversos hepáticos (15%), toxicidad gastrointestinal, alucinaciones, anormalidades visuales, fluorosis o malignidad cutánea con tratamiento

prolongado <sup>(12)</sup>. En algunos centros de América Latina, la AMB por motivo de costos sigue siendo el fármaco más utilizado en la región <sup>(8)</sup>. El POS se administra en tabletas a dosis de 300 mg/BID/día y luego 300 mg/día, sugiriéndose mejor biodisponibilidad en esta formulación que líquida <sup>(12)</sup>. El isavuconazol con potente actividad *in vitro* contra *Aspergillus spp*, tiene menos efectos adversos y similar espectro de acción que VOR a dosis de 200 mg/TID/día/6 días, seguido por 200 mg/día en tabletas, disponible en formulación IV como prodroga llamada sulfato de isavuconazonium. Las equinocandinas (casposfungina, micafungina, anidulafungina), inhiben la síntesis de (1-3)-β-D-glucano inhibiendo la enzima glucano sintetasa con efecto fungistático, aún no recomendadas como fármacos de primera línea, se reservan para combinación o esquema de rescate, por ejemplo con un triazólico <sup>(12)</sup>.

La profilaxis se relaciona con la capacidad para hacer diagnóstico temprano, se recomienda cuando la prevalencia de API es superior al 8-10%, cifras que se reportan en algunos países de Europa, el fluconazol es eficaz sólo en altas dosis con efectos adversos de importancia clínica, prefiriéndose en este caso el ITR, aunque con similar eficacia algunos sugieren uso del VOR, con mejor tolerancia en este último fármaco aunque igual desempeño que ITR, aún no hay evidencia suficiente para recomendar como profiláctico el isavuconazol <sup>(17)</sup>. La terapia de combinación no se recomienda como tratamiento inicial, considerándose útil en caso de pacientes con alto riesgo como profilaxis, en casos de malignidad hematopoyética y enfermedad severa, aunque los beneficios aún no han sido probados <sup>(12)</sup>.

No obstante, los avances en el diagnóstico y tratamiento de la AI, las tasas de mortalidad se mantienen altas, especialmente en el inmunosupreso <sup>(12)</sup>. Las especies crípticas de *Aspergillus* dificultan cada vez más la identificación morfológica, además de necesidad de altas Concentraciones Inhibitorias Mínimas (MIC), para lograr respuesta terapéutica en algunas de estas especies <sup>(12)</sup>.

### Resistencia

Aunque la resistencia puede desarrollarse en un curso terapéutico individual, la principal ruta es la selección del agente por exposición a fármacos azólicos en el ambiente, ya que son utilizados ampliamente en la producción de alimentos, protección de plantas y preservación de materiales, además se ha reportado resistencia en cultivos de fuentes ambientales, un ejemplo

es que son especialmente usados en la industria de flores (penconazol, difenoconazol, tetraconazol, tebuconazol, epoxiconazol), sugiriéndose asociación en inducción de especies resistentes de *Aspergillus*, lo que podría explicar el caso de pacientes no expuestos a azoles, pero que presentan enfermedad pulmonar invasiva resistente<sup>(6)</sup>. Las mutaciones puntuales del gen *cyp51A* (Figura 1), causan resistencia cruzada entre ITC y POS, así como resistencia a VRC con reducción de susceptibilidad a ITC y POS, se relacionan con sustitución de glicina (G54, G138 y G448S) y metionina (M220), reportadas en pacientes con tratamiento prolongado (media 4 meses, rango 3 semanas-23 meses). Mutaciones como TR34/

L98H, se han relacionado con tratamiento prolongado (1-30 meses) en el Reino Unido en pacientes crónicos (aspergiloma, ACP, ABPA), sugiriéndose que un elevado MIC se relaciona con falla de la monoterapia<sup>(6)</sup>.

Las mutaciones asociadas a resistencia ocurren en tándem para el gen *cyp51A*, ejemplo el mecanismo más frecuente es mutación en algunos pares de bases del gen, que generan sobreexpresión variable del gen; otro mecanismo es el de la sustitución de un aminoácido por otro en las bases, generando alta resistencia al VOR por *A. fumigatus*<sup>(6)</sup>.

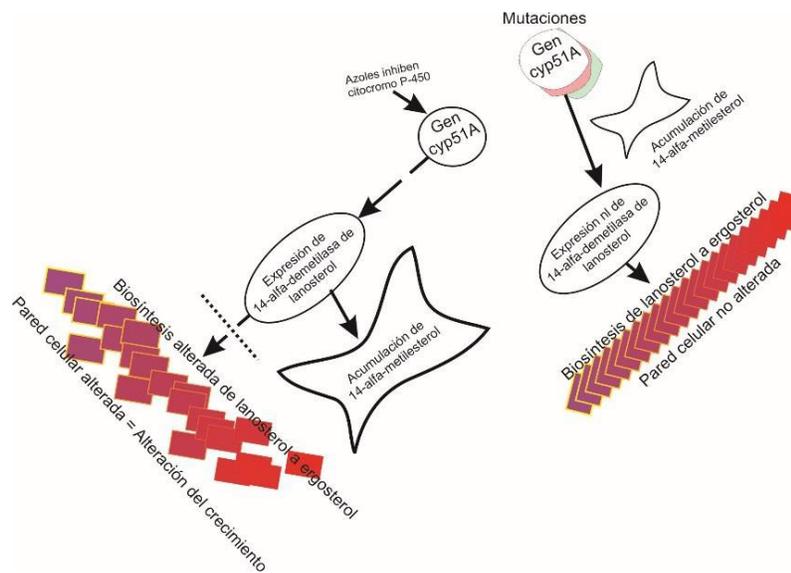


Figura 1. Vía de resistencia relacionada con mutación del gen *cyp51A*

Los datos epidemiológicos de la resistencia proceden principalmente de países europeos, en Holanda, el grupo Nijmegen reporta aumento de resistencia a ITC de 1.7 a 6% entre 1994-2007, en el Reino Unido en 2004 de 5% de resistencia clínica a Azoles por *A. fumigatus* a 14% en 2008 y 20% en 2009, aunque el promedio de resistencia a Azoles por *Aspergillus fumigatus* (Azole Resistance *Aspergillus fumigatus*[ARAF]) en 19 países europeos es 3.2% el rango entre los 22 centros evaluados va de 0-22%<sup>(6)</sup>.

### Clasificación clínica-imagenológica

#### A. Enfermedad No invasiva

**a.1 Aspergiloma:** hay enfermedad cavitaria con bolas de micelio fúngico (aspergiloma), que son formas saprofitas que colonizan cavidades pre-existentes (ejemplo tuberculosis, enfisema, neoplasia)<sup>(4)</sup>, puede ser asintomático y descubierto incidentalmente en estudios de imagen, así como puede presentar hemoptisis que

representa riesgo para la vida. Entre las opciones de manejo están la embolización combinada con antifúngicos y la opción quirúrgica resectiva, que es la menos frecuentemente aplicada, generalmente por las condiciones del paciente<sup>(12)</sup>.

**a.2 ABPA:** es un síndrome clínico descrito por Hinson KF en 1952, reportándose el primer caso en 1968 en EUA y reportado por *Greenberger & Patterson* como causal de asma en 6% de asmáticos, denominando a estos pacientes seropositivos como ABPA-S, es causado por hipersensibilidad a *Aspergillus spp*, caracterizada por presencia de activación inmune crónica, infiltrado pulmonar y asma, desarrollándose bronquiectasias con el tiempo, estimándose prevalencia global de 2.5%<sup>(12,18)</sup>. Aunque no hay hallazgos patognomónicos ni estándar diagnóstico universal, este se realiza por reactividad cutánea positiva a *A. fumigatus*, asma bronquial, títulos de IgE, eosinofilia y precipitinas anti IgG contra *Aspergillus*.

Las manifestaciones radiológicas son manifestaciones tardías, encontrándose infiltrado pulmonar, bronquiectasia central, fibrosis y cavidades. Este síndrome se clasifica en tres categorías<sup>(18)</sup>.

**a.2.1 ABPA-S:** cumple con requerimiento mínimo de ABPA sin bronquiectasia central o periférica.

**a.2.2 ABPA-CB (Central Bronquiectasis):** cumple criterios mínimos de ABPA con bronquiectasia(s) central (es).

**a.2.3 Asma severa y sensibilidad al hongo (SAFS):** no cumple los criterios de ABPA.

El tratamiento inicial se dirige a mejorar los síntomas, exacerbaciones pulmonares, reducir/eliminar la inflamación pulmonar, y reducir la progresión a estadio fibrótico final o enfermedad cavitaria, combinando corticoesteroides e ITR por un máximo de 16 semanas, para luego de obtener la respuesta deseada, disminuir hasta retirar los primeros. La falla terapéutica se puede abordar con VRC o POS por máximo de 16 semanas también, hay evidencia pero esta aún es limitada sobre la utilidad de Omalizumab como anticuerpo monoclonal anti-IgE<sup>(18)</sup>.

La evolución del síndrome también se clasifica como: agudo, remisión, exacerbación, asma dependiente de corticoesteroides y Enfermedad Pulmonar Fibrótica (EPF)<sup>(12, 19)</sup>. Se sugiere prednisolona 0.5 mg/kg/día/14 días, seguido por 0.5 mg/kg/día por medio, considerándose respuesta terapéutica la disminución en 25% de IgE al mes y 60% a los dos meses, aunque la disminución de 35% se considera buena respuesta, lo que se reflejará en la remisión de los infiltrados pulmonares y la disminución a 50% inducirá retorno a niveles normales de conteo de eosinófilos; otros parámetros sugeridos de manejo es el logro de la disminución de la dosis de prednisolona a 50%, con 25% de disminución de IgE y aumento de 25% en la tolerancia al ejercicio o pruebas de función pulmonar con remisión total o parcial de infiltrados pulmonares<sup>(18)</sup>.

**a.3 Aspergilosis Pulmonar Crónica (APC):** esta es una forma semi-invasiva que posiblemente representa una fase de transición de la enfermedad invasiva, presentándose en forma crónica pulmonar y cavitaria, con síntomas respiratorios crónicos y anticuerpos por *Aspergillus spp* e invasión directa del entorno pulmonar y daño progresivo con agrandamiento cavitario y disminución de la reserva pulmonar; la mortalidad en el primer año puede ser >50%, reduciendo la terapia

antifúngica hasta 50% a los 5 años<sup>(12, 20)</sup>.

## B. Enfermedad Invasiva

**b.1 Aspergilosis Pulmonar Invasiva (API):** La forma invasiva es la más asociada con riesgo de fallecimiento, de carácter oportunista, se ha reportado una forma pulmonar en individuos inmunocompetentes<sup>(4)</sup>. La epidemiología de la API ha cambiado, pasando de presentarse en la totalidad de pacientes con profunda granulocitopenia sometidos a trasplante hematopoyético (10-21 días) a menos de un tercio<sup>(12)</sup>, así como en el paciente crítico no inmunosupreso<sup>(21)</sup>. La presentación clínica incluye tos, fiebre, dolor torácico o pleurítico, disnea y hemoptisis y puede ser subclínica en neutropénicos, aunque puede ser más prominente la hemoptisis y dolor pleurítico<sup>(12)</sup>.

Los estudios de imagen muestran infiltrados difusos, densidad pleural, cavidad(es) y con menos frecuencia efusión pleural, la TAC control a los 7 días, puede mostrar aumento del volumen de las lesiones, que es útil como instrumento de monitoreo; las anormalidades pueden evolucionar a cavidad y al signo de media luna aérea, además del signo del halo como área de baja atenuación rodeando un nódulo pulmonar, estos cambios radiográficos son frecuentes y pueden suceder aún con tratamiento antifúngico temprano eficaz que disminuye la mortalidad en 50%<sup>(12)</sup>.

**b.2 Aspergilosis traqueobronquial (ATB):** se define por colonizar o infectar el árbol traqueobronquial y se relaciona en 44% de casos con trasplante de órgano sólido, malignidad hematológica (21%), neutropenia (18%) y EPOC (15%), la mayor parte recibiendo tratamiento de largo plazo con corticoesteroides o quimioterapia<sup>(12)</sup>. Los síntomas poco específicos contribuyen al retardo en el inicio del tratamiento (tos, dolor torácico, fiebre, hemoptisis), broncoscópicamente se identifican pseudomembranas y lesiones ulcerativas como método superior al cultivo de esputo, en pacientes con trasplante de pulmón la ATB puede inducir dehiscencia de la cirugía, el manejo es similar a la AI; VOR es el agente de elección y la Anfotericina B Liposomal Sistémica (ABLS) u otros triazoles alternativos, algunos reportan uso de anfotericina B inhalada adjunta a los azoles sistémicos post-trasplante pulmonar<sup>(12)</sup>.

### b.3 Aspergilosis extrapulmonar

**b.3.1** Rinosinusitis por aspergilosis: se presenta como una bola de hongo en la cavidad sinusal, también como sinusitis alérgica, granulomatosa o invasiva<sup>(12)</sup>. Esta última se presenta en inmunosupresión, aunque también en casos inmunocompetentes, es de curso clínico fulminante y a veces fatal, se caracteriza por dolor, edema facial, rinorrea purulenta y obstrucción nasal. La biopsia de tejido es diagnóstica, puede haber necrosis ósea y tisular, aunque la TAC es útil, se sugiere RMN inicial y para seguimiento de la invasión tisular. Usualmente requiere debridamiento quirúrgico y drenaje sinusal, reducción de inmunosupresión, manejo antifúngico similar a API, aunque igualmente se sugiere VOR y en casos con sospecha de zigomicosis considerar ABLS<sup>(12)</sup>.

**b.3.2** Aspergilosis ocular: puede presentarse como dacriocistitis, celulitis periorbitaria, endoftalmitis, citritis, secundaria a sinusitis invasiva o a diseminación pulmonar primaria, la queratitis es una manifestación frecuente luego de exposición local. Usualmente la endoftalmitis se presenta con visión deteriorada, dolor ocular y restos en la cámara ocular anterior. Generalmente se administra anfotericina B intraocular con vitrectomía parcial; para otras manifestaciones oculares se administra VOR o natamicina, esta última en caso de identificarse *Aspergillus keratitis*<sup>(12)</sup>.

**b.3.3** Osteomielitis aspergilosa: rara, se presenta en el contexto de inmunosupresión secundaria a corticoesteroides, así como en la enfermedad granulomatosa crónica, malignidad hematológica, VIH, aspergilosis pulmonar previa o en curso, también en trauma penetrante o cirugía/procedimiento reciente. El 49% afectan la espina, el 18% la base craneal, senos paranasales y maxilar inferior, 9% las costillas y 9% huesos largos, aunque no limitada a estos sitios, los síntomas son inespecíficos con dolor localizado con eritema y pérdida de función del hueso/articulación, se maneja con debridamiento quirúrgico y antifúngicos<sup>(12)</sup>.

**b.3.4** Aspergilosis del Sistema Nervioso Central (ASNC): usualmente en pacientes neutropénicos con antecedente de API previa o en curso o sinusitis invasiva; la presentación clínica incluye fiebre (57%), déficit neurológico (35%), convulsiones (28%), alteración mental (21%) y cefalea (14%), el LCR no es útil en el diagnóstico; el manejo incluye VOR y/o cirugía para extracción de la masa<sup>(12)</sup>.

**Conclusión:** La inclusión de sospecha de aspergilosis en cualquier cuadro respiratorio atípico con manifestaciones similares a tuberculosis o asma, en los protocolos hospitalarios de manejo debe ser mandatorio, especialmente en individuos con factores de riesgo conocidos, que implican riesgo ocupacional de contacto con conidias de *Aspergillus spp* además de declarar la enfermedad ocupacional notificable, ya que los riesgos de mortalidad y morbilidad son altos, jugando un papel importante la dilación en el diagnóstico por limitaciones tecnológicas actuales. Otro aspecto que influye en la frecuencia de la enfermedad, es el incremento en la población hospitalaria de inmunosupresos, situación en la que cada caso debe ser manejado de forma individualizada con alto índice de sospecha, recomendándose la implementación de estudios dirigidos a establecer algoritmos de manejo, especialmente para prevenir los efectos de una resistencia azólica creciente a nivel global.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Quindos G. Epidemiology of invasive mycoses: a landscape in continuous change. Rev Iberoam Micol. 2018;35(4):171-8.
2. Gangneux JP, Bougnoux ME, Hennequin C, Godet C, Chandenier J, Denning DW, et al. An estimation of burden of serious fungal infections in France. J Mycol Med. 2016;26(4):385-390.
3. Lionakis MS, Iliev ID, Hohl TM. Immunity against fungi. JCI insight. 2017;2(11): 93156.
4. Paulussen C, Hallsworth JE, Alvarez-Perez S, Nierman WC, Hamill PG, Blain D, et al. Ecology of aspergillosis: insights into the pathogenic potency of *Aspergillus fumigatus* and some other *Aspergillus* species. Microb Biotechnol. 2017;10(2):296-322.
5. Goncalves SS. Global aspects of triazole resistance in *aspergillus fumigatus* with focus on latin american countries. J Fungi (Basel). 2017;3(1).
6. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. Azole resistant aspergillosis: epidemiology, molecular mechanisms, and treatment. J Infect Dis. 2017;216(supl. 3): S436-S444.

7. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66 (supl.1):i5-14.
8. Sifuentes Osornio J, Corzo Leon DE, Ponce de Leon LA. Epidemiology of invasive fungal infections in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep.* 2012;6(1):23-34.
9. Vigil M. Un Caso de Aspergilosis Pulmonar. *Rev Med Hon.* 1944;A14(5):81-4.
10. Aguilar Gutiérrez K, Avila De la Puente C, Granados Rodríguez RA, Mejía Martínez LA, Morales Alvarado N. Aspergilosis Pulmonar Invasiva en el Embarazo: Reporte de Caso. 2016; *Arch Med.* 12(3): 1-6.
11. Lass Florl C. How to make a fast diagnosis in invasive aspergillosis. *Med Mycol.* 2019;57(Supl. 2):S155-S60.
12. Cadena J, Thompson GR, Patterson TF. Invasive Aspergillosis: current strategies for diagnosis and management. *Infecte Dis Clin North Am.* 2016;30(1):125-142.
13. García J, Peman J. Diagnóstico microbiológico de las micosis invasoras. *Rev Iberoam Micol.* 2018;35(4):179-185.
14. Patterson TF, Donnelly JP. New Concepts in diagnostics for invasive mycoses: non culture based methodologies. *J Fungi (Basel).* 2019;5(1):9.
15. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(4): e1–e60.
16. Danion F, Rouzaud C, Duréault A, Poirée S, Bougnoux ME, Alanio A, et al. Why are so many cases of invasive aspergillosis missed? *Med Mycol.* 2019;57 (supl. 2):S94-S103.
17. Solano C, Vazquez L. Aspergilosis invasora en el paciente con enfermedad oncohematologica. *Rev Iberoam Micol.* 2018;35(4):198-205.
18. Patel AR, Patel AR, Singh S, Singh S, Khawaja I. Treating Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a review. *Cureus.* 2019;11(4):e4538.
19. Wilson A, Wilkie M, Rae N. Fungal diseases at the medical front door. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019;80 (3):157-161.
20. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016;47(1):45-68.
21. Ramírez P, Garnacho-Montero J. Aspergilosis invasiva en el paciente critico. *Rev Iberoam micol.* 2018;35(4):210-6.