

Aspergilosis invasiva en huésped inmunocomprometido por trasplante hepático. Descripción de caso clínico y revisión de tema

Invasive aspergillosis in an immunocompromised host who had undergone liver transplantation. Case description and subject review

Julio César Rodríguez Goyes⁽¹⁾; Álvaro Morales González⁽²⁾; Bibiana Andrea Pinzón Valderrama⁽³⁾; Diana María Palacios Ortiz⁽⁴⁾; Diana Pilar Cañón Solano⁽⁴⁾

RESUMEN

La aspergilosis constituye una de las enfermedades infecciosas que más frecuentemente afecta al paciente con compromiso de su condición inmune. Existen diferentes formas clínicas de presentación, que son más agresivas entre mayor grado de inmunosupresión. El diagnóstico es desafiante y en ocasiones requiere una alta sospecha, así como la integración de varios factores, todos ellos basados en una juiciosa historia clínica, análisis de factores de riesgo, cuadro clínico, imágenes diagnósticas, estudio histopatológico, pruebas serológicas y cultivos. Debido a la agresividad de esta infección, es importante hacer un diagnóstico temprano, sea probable o definitivo, buscando iniciar rápidamente el tratamiento antimicótico para disminuir la morbimortalidad. En los últimos 20 años ha existido un importante desarrollo de un sinnúmero de estrategias diagnósticas, principalmente de estudios serológicos, para mejorar el diagnóstico de esta entidad; de igual forma, el antiguo tratamiento con anfotericina B ahora ha virado hacia el uso de voriconazol con muchos mejores resultados.

Palabras clave: Aspergillus, aspergilosis invasiva, aspergilosis pulmonar crónica necrotizante, aspergiloma, micetoma o bolas micóticas, aspergilosis broncopulmonar alérgica, antígeno galactomannan.

ABSTRACT

Invasive Aspergillosis is a condition usually presented in the immunocompromised host. There are several forms of clinical presentation of this condition. To suspect and reach this diagnosis is not always easy, and requires a complete medical history with extensive analysis of the risk factors that may be present, medication received, analysis of X rays images, and finally pathology serological and bacteriology confirmation. This condition may be very aggressive and requires early initiation of the appropriate antibiotic treatment, therefore tests, X rays bronchial aspirates, transbronchial biopsies should be performed during the first few days of admission. Lately new serological tests are available, and better antimycotic regimes are used, Voriconazol is rendering better results in the management of these seriously ill patients .

Key words: Aspergillus, invasive aspergillus, chronic necrotizing pulmonary aspergillus, aspergilloma, mycetoma, fungus ball, allergic bronchopulmonary aspergillollosis, galactomannan antigen

Rev. Colomb. Neumol. 2009; 21(1): 29-38.

(1) Residente I año Medicina Interna, Universidad el Bosque, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

(2) Neumólogo, FACCP, Departamento de Neumología, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

(3) Radióloga, Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

(4) Patóloga, Departamento de Patología, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr. Julio César Rodríguez Goyes, E-mail: Julliusc@yahoo.com.mx. Hospital Universitario - Fundación Santa Fe de Bogotá. Departamento de Medicina Interna. Calle 119 No. 9 - 33 - tel: (571) 603 03 03; Fax: (571) 619 63 17; A.A.220246. Bogotá, Colombia.

Dr. Álvaro Morales, E-mail: alvaromoraes01@yahoo.com

Recibido: Marzo 2 2009. Aceptado: Marzo 30 2009.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 63 años, anesthesiólogo cesante, receptor de trasplante hepático hace 17 meses por antecedente de cirrosis biliar primaria, en manejo actual con medicación inmunosupresora (micofenolato, sirolimus, prednisolona). Consulta al servicio de urgencias de la FSFB por cuadro de cinco días de hemorragia digestiva alta. Como dato importante, a la revisión por sistemas refiere tos seca desde hace dos meses, la cual ha incrementado en los últimos 15 días en intensidad y frecuencia, asociada desde hace dos días a fiebre no cuantificada.

Quince días antes del ingreso a urgencias se diagnostica linfoma no Hodgking DCG, fenotipo B activado, sobre región de implante, con compromiso ganglionar subcarinal y retroperitoneal, manejado con rituximab.

Ingresó taquicárdico, taquipneico y desaturado al aire ambiente, con palidez muco-cutánea generalizada y crépitos inspiratorios en ambas bases pulmonares.

En radiografía de tórax de ingreso se evidencia patrón en vidrio esmerilado, difuso, en ambos pulmones con áreas de tendencia nodular en pulmón izquierdo (Figura 1).

En TAC de tórax se evidencian opacidades en vidrio esmerilado en ambos lóbulos superiores y nódulos pulmonares irregulares en la periferia de LSD y LSI, entre áreas de vidrio esmerilado (Figura 2).

Se decide hospitalización para estudio y manejo; se realiza fibrobroncoscopia, en la que se evidencia traqueítis, obstrucción de bronquio fuente derecho por tapón mucopurulento, del que se toman muestras y biopsias transbronquiales, encontrando en el estudio histopatológico múltiples hifas septadas y conidias, bronquitis necrotizante micótica, daño agudo pulmonar tipo bronquiolitis obliterante y neumonía en organización, secundaria a infección micótica, posiblemente por *Aspergillus* (Figuras 3, 4 y 5).

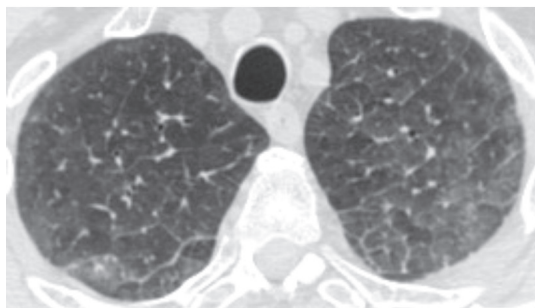


Figura 2. TAC de tórax. Opacidades en vidrio esmerilado en ambos lóbulos superiores y nódulos pulmonares irregulares (flechas rojas) en la periferia de LSD y LSI, entre áreas de vidrio esmerilado.

Se diagnostica aspergilosis invasiva probable, teniendo en cuenta el cuadro clínico, factores de riesgo, imagenología y hallazgos histopatológicos, se inicia manejo con voriconazol y caspofungina, con mejoría del cuadro, destete progresivo de sirolimus, salida y tratamiento ambulatorio con voriconazol.

En último control se observa mejoría clínica y radiográfica, luego de la terapia ambulatoria instaurada (Figura 6).

MARCO TEÓRICO

La aspergilosis es la infección causada por una de las aproximadamente 35 especies patógenas y alérgicas del género de hongos *Aspergillus*, el cual fue reconocido inicialmente en 1729 por Micheli, en Florencia, quien notó la similitud entre las cabezas abundantes en esporas de las especies de *Aspergillus* y el aditamento con el que se rocía el agua bendita en los actos litúrgicos, conocido en inglés como **aspergillum** y, menos frecuentemente, como aspergillum o aspergil (1).

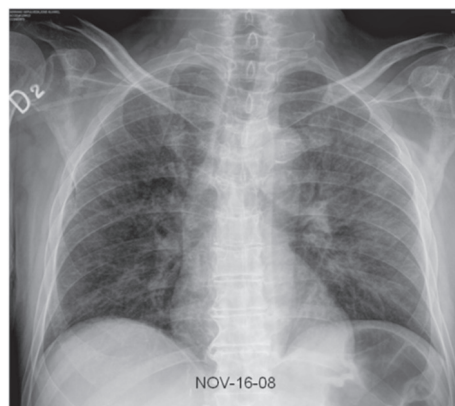
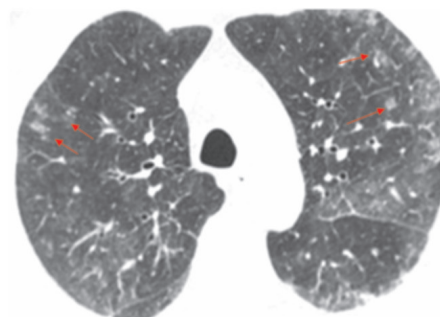


Figura 1. Radiografía de tórax de ingreso. Patrón en vidrio esmerilado, difuso, en ambos pulmones, con áreas de tendencia nodular en el pulmón izquierdo.



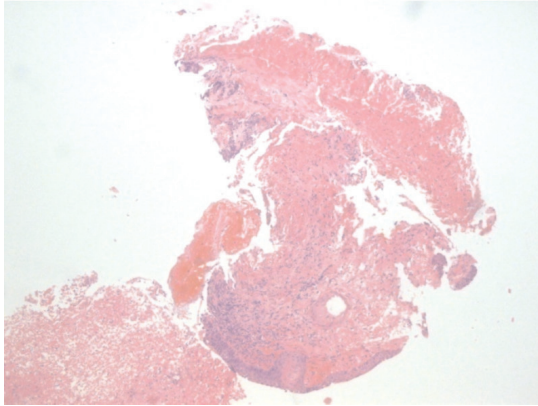


Figura 3. Biopsia de bronquio del lóbulo medio (coloración de H&E). Pared bronquial necrosada y metaplasia escamosa.

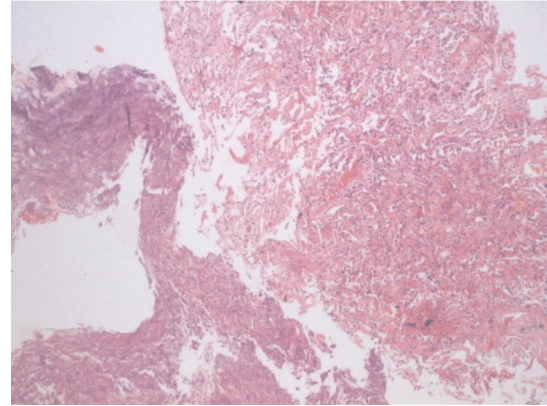


Figura 4. Biopsia del lóbulo superior del pulmón izquierdo (Coloración de H&E), con patrón histológico de daño pulmonar tipo bronquiolitis obliterante y neumonía en organización.

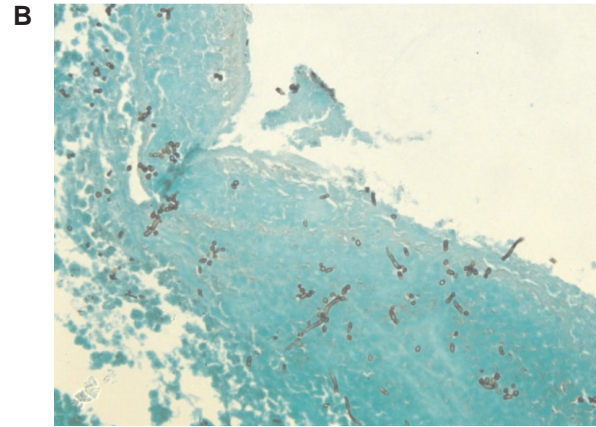
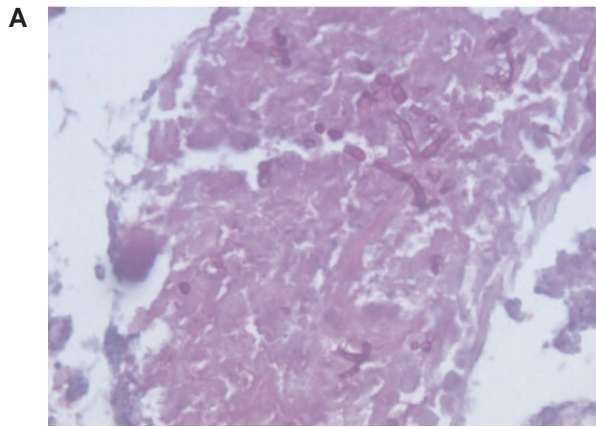


Figura 5. **A.** Coloración de PAS con diastasa y **B.** Gomori con diastasa. Múltiples hifas septadas y conidias. Dx: bronquitis necrotizante micótica, con daño agudo pulmonar, tipo bronquiolitis obliterante, y neumonía en organización, secundaria a infección micótica, probablemente por *Aspergillus*.

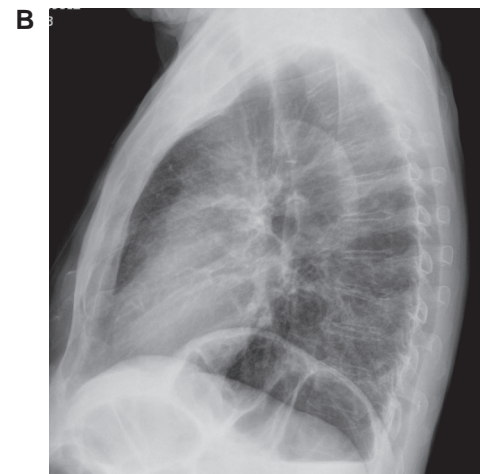
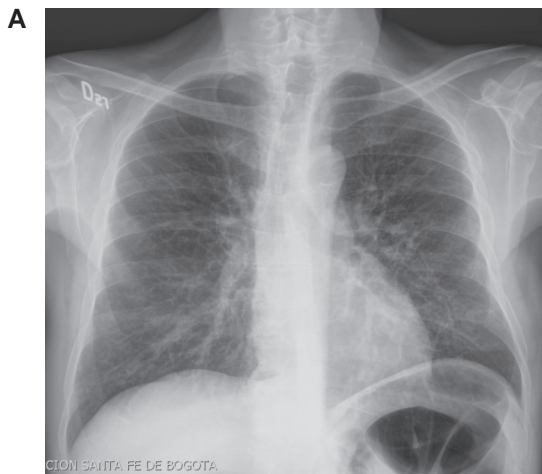


Figura 6. Control radiográfico dos meses después, con mejoría de las lesiones previas. **A.** Proyección PA **B.** Proyección lateral.

Las hifas tienen la capacidad de invadir los vasos sanguíneos, lo cual ocurre en cerca de 60% de la aspergilosis pulmonar invasiva; la enfermedad diseminada ocurre ya sea por diseminación hematológica o extendida por contigüidad a partir del pulmón. A través de la sangre el *Aspergillus* puede invadir sistema nervioso central, tiroides, hígado, bazo, riñón, hígado, hueso, corazón y piel (2).

La distribución de *Aspergillus* es ubicua en todo el mundo. Estos organismos se encuentran en la tierra, depósitos de agua, el aire (dentro de las edificaciones y en el ambiente externo), en interiores húmedos de residencias y, especialmente, en la vegetación en descomposición. Se desconoce la cantidad del inóculo necesario para desarrollar infección, pero en huéspedes con condición inmune normal muy raramente ocurre a pesar de la exposición rutinaria relacionada con las actividades de la vida diaria. Por el contrario, el inmunodeprimido, especialmente aquel con compromiso de los sistemas de defensa pulmonar (v.g. corticoesteroides, los cuales inhiben la actividad de los macrófagos a nivel pulmonar; o los antagonistas del TNF-alfa como infliximab) o aquellos en neutropenia tienen una susceptibilidad incrementada al organismo (3).

La infección invasiva generalmente es producida por las especies que crecen a una temperatura de alrededor de 37°C; las especies que no tienen esta característica suelen estar implicadas en la génesis de síndromes alérgicos.

En 95% de las infecciones en humanos por *Aspergillus* el agente causal es *A. fumigatus* (4). La virulencia de *Aspergillus fumigatus* está relacionada con las adhesinas, el carácter hidrofóbico y los pigmentos de la pared celular con actividad antioxidante. Las hifas tienen actividad antioxidante, como la producción de: manitol (reciclador de hidroxilos), catalasas (reciclador de H₂O₂), superóxido dismutasas y enzimas como fosfolipasas y proteasas, todos los cuales están implicados en la resistencia a los mecanismos de defensa del huésped pero, además, con la destrucción tisular.

El periodo de incubación de la aspergilosis puede variar entre 2 y 90 días. En la Tabla 1 se hace un paralelo de las manifestaciones clínicas que las más importantes especies de *Aspergillus* pueden producir (5).

Los cuadros clínicos e histopatológicos que la aspergilosis puede ocasionar se agrupan en las siguientes categorías:

- Aspergilosis broncopulmonar alérgica: el paciente suele padecer asma bronquial previamente y produce eosinofilia.

- Aspergiloma, micetoma o bolas micóticas: el hongo coloniza cavidades pulmonares preexistentes (v.g. cavernas tuberculosas, bronquiectasias, cáncer).

- Aspergilosis pulmonar crónica necrotizante: invasión local del hongo en pulmones estructuralmente anormales y compromiso de la pleura adyacente.

- Aspergilosis invasiva: ocurre en pacientes con alteraciones de la inmunidad, relacionadas especialmente con una inadecuada calidad y/o cantidad de fagocitos. Esta forma constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad del inmunocomprometido (4).

Tabla 1. Especies relevantes de *Aspergillus* y sus manifestaciones clínicas.

Especie	Manifestación
<i>A. fumigatus</i>	Aspergilosis invasiva Aspergilosis crónica Síndromes alérgicos
<i>A. flavus</i>	Infección de senos paranasales, cutánea, queratitis
<i>A. niger</i>	Otitis externa
<i>A. terreus</i>	Infección invasiva de pobre pronóstico
<i>A. nidulans</i>	Infección invasiva en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica

A partir de 1980 ha habido un incremento en la incidencia de infecciones por *Aspergillus* debido al mayor número de casos de enfermedades hematológicas malignas, la realización de trasplante alogénico de médula ósea, los trasplantes de órgano sólido, los esquemas de quimioterapia y la aparición de la infección por VIH (6,7); cabe tener en cuenta, además, que evitar la exposición a los hongos de *Aspergillus* es prácticamente imposible, teniendo en cuenta su distribución ubicua en todo el mundo (4).

El tratamiento eficaz en los pacientes con aspergilosis invasiva depende no sólo de un diagnóstico certero y temprano –el cual muchas veces es difícil de realizar– sino también, y mucho más, de la mejoría de los defectos inmunes del paciente como la neutropenia o las altas dosis de terapia inmunosupresora (8,9).

Los factores de riesgo para la infección invasiva por *Aspergillus* spp. incluyen: neutropenia severa y prolongada, trasplante de células hematopoyéticas pluripotenciales y de órgano sólido, SIDA y la enfermedad granulomatosa crónica. La aspergilosis invasiva compromete generalmente el aparato respiratorio, incluyendo los senos paranasales, lo cual indica que la vía inhalatoria es la principal puerta de entrada (10).

Los macrófagos alveolares constituyen la primera línea de defensa ante la colonización de las conidias de *Aspergillus*; ellos las fagocitan, eliminan las células germinales y secretan citocinas y quimiocinas para activar los sistemas secundarios de defensa celular (11-15); existe, además, opsonización por el complemento y las colectinas (v.g. lectinas fijadoras de manosa y las proteínas del surfactante) (16,17); por su parte, los neutrófilos son la fuerza dominante de defensa contra las formas invasiva de hifa. El espectro de la infección por *Aspergillus* depende del estado inmune del paciente: así, a mayor inmunocompromiso se desarrollarán formas más agresivas de la infección (10).

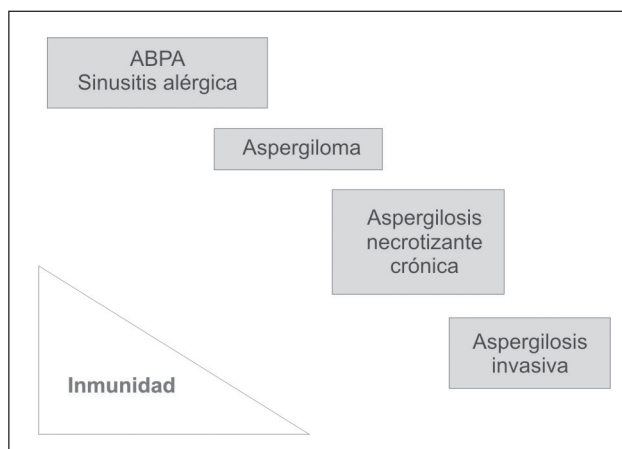


Figura 1. Formas de presentación de aspergilosis dependiendo del estado inmune del huésped. Adaptado de Patherson T, Denning D. *Aspergillosis pathogenesis, clinical manifestations and therapy. Infect Dis Clin* 2002; 16: 875-894.

Las alteraciones de la inmunidad del huésped, implicadas en la facilitación al desarrollo de la aspergilosis incluyen: neutropenia, alteraciones cualitativas en la función del fagocito y alteraciones en la inmunidad mediada por células (10).

Los signos y síntomas relacionados con la aspergilosis invasiva son variables; el paciente puede cursar con tos seca, hemoptisis, dolor torácico pleurítico, fiebre a pesar de cubrimiento antibiótico de

amplio espectro y la aparición de infiltrados pulmonares. La intensidad de los síntomas puede ser variable, dependiendo del grado de inmunocompromiso del paciente; así, entre mayor severidad de la neutropenia o con el uso de corticoesteroides será infrecuente el desarrollo de fiebre. Otras manifestaciones infrecuentes son derrame pleural y neumotórax (18,19).

La forma más frecuente de la aspergilosis invasiva es la aspergilosis pulmonar invasiva, la cual raramente ocurre antes de 10-12 días de duración de la neutropenia severa (20).

Tabla 2. Factores de riesgo para desarrollar aspergilosis invasiva

- Edad avanzada
- Neutropenia prolongada y severa (< 100 cel/mm³)
- Trasplante de órgano sólido (pulmón)
- Trasplante de médula ósea (allogénico)
- Malignidades hematológicas (anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple)
- Enfermedad injerto contra huésped
- Inmunosupresión medicamentosa (corticoesteroides, infliximab, quimioterapia)
- Inmunodeficiencias primarias
- SIDA
- Enfermedad granulomatosa crónica
- Infección por CMV en el inmunodeprimido
- Factores exposicionales y ambientales asociados con la realización del trasplante (habitación sin flujo laminar de aire, verano, construcción)
- Insuficiencia renal
- Hemodiálisis postrasplante
- Colonización de *Aspergillus* previa al trasplante pulmonar unilateral (v.g. EPOC), excepto en mucoviscidosis
- Insuficiencia hepática fulminante, previa al trasplante hepático

En la infección extensa pueden aparecer infiltrados reticulonodulares difusos en los campos pulmonares, cuya presencia se asocia con mal pronóstico (21), otros hallazgos radiográficos son las densidades en forma de cuña, con base dirigida hacia la pleura, y lesiones cavitarias; las primeras son difíciles de identificar y las segundas suelen presentarse en fases avanzadas de la enfermedad (22). La presencia de un halo de baja atenuación, rodeando una lesión nodular, es un signo temprano de infección invasiva (23,24).

En el curso tardío de la infección las lesiones nodulares pueden cavitarse (este fenómeno con mucha frecuencia se asocia con la recuperación de la neutropenia pero, el observador inexperto tiende a confundirse por el empeoramiento de las lesiones en las imágenes diagnósticas) y estar ocupado su interior con una burbuja de aire que incrementa sucesivamente de tamaño. Estos signos radiográficos son característicos de la aspergilosis pulmonar invasiva, aunque organismos angioinvasivos como *Zygomycetes*, *Fusarium*, *scedosporium* y *P. aeruginosa* también pueden producirlos (19).

Las características histopatológicas de la aspergilosis invasiva incluyen la invasión de los vasos sanguíneos por las hifas de *Aspergillus*, lo que lleva a la formación de trombosis intravascular, infarto de los tejidos comprometidos y necrosis de coagulación (25).

El diagnóstico temprano del paciente severamente inmunocomprometido y con aspergilosis es difícil, pues la sensibilidad del lavado broncoalveolar en lesiones focales es tan sólo de 50% (26).

El diagnóstico certero de la aspergilosis invasiva requiere demostrar invasión tisular por hifas, en biopsia de tejido, y cultivo positivo para *Aspergillus*; las hifas se tiñen fácilmente con las tinciones de Gomori (GMS – Gomori methenamine silver) o con ácido periódico de Schiff (PAS) y son hialinas, septadas, en ángulo agudo y de 3-6 mm de ancho. La confirmación del diagnóstico precisa el crecimiento de *Aspergillus* en medio de cultivo, pues las tinciones pueden tener falsos positivos con gérmenes como *Fusarium* y *Scedosporium* (*Pseudoallescheria*) (19).

Los cultivos positivos para *Aspergillus* pueden presentarse en pacientes con bajo riesgo y sin clínica de infección, es por ello que el diagnóstico se debe realizar en el contexto del cuadro clínico del paciente y considerar como probables casos de aspergilosis pulmonar invasiva a aquellos pacientes con las tres características siguientes: (a) Cultivo positivo de muestra proveniente de vía respiratoria, (b) Nuevos infiltrados pulmonares (Rx o TC) y (c) Factores de riesgo (27,28).

Otros autores, además de lo anterior, consideran que para hablar de un caso probable de aspergilosis invasiva se tengan dos resultados positivos consecutivos de galactomannan en suero (10). La detección de anticuerpos contra *Aspergillus*, en casos de inmunosupresión, es de utilidad limitada, debido a la incapacidad del huésped de montar una adecuada respuesta inmune contra la infección invasiva (29).

Contrario a los cultivos, existen métodos rápidos para el diagnóstico de aspergilosis invasiva; uno de ellos, el EIA (Sandwich Enzyme Immunoassay) con-

siste en un anticuerpo monoclonal dirigido contra el galactomannan de la pared de *Aspergillus* (30-33).

Existe también la técnica ELISA (Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay) para detección de antígeno galactomannan, cuya sensibilidad y especificidad son 90% y 95% respectivamente, valores mucho más altos que la técnica EIA, lo cual se explica debido a que con la primera el umbral de detección en suero aplica para valores tan bajos como 0,5 a 1 ng/ml de Ag.; aproximadamente 10 veces mayor potencia de detección que la técnica EIA (34). Estas técnicas han sido ampliamente estudiadas en suero; sin embargo, en algunos estudios en los que se han probado en lavado broncoalveolar alcanzan valores de sensibilidad de 76% y especificidad de 94% (35).

Los falsos positivos de las técnicas de detección rápida de galactomannan en suero, están relacionadas con pacientes pediátricos, algunos componentes de la dieta y el uso de antibióticos como piperacilina-tazobactam (36-38).

Las técnicas rápidas de detección de antígeno galactomannan tienen valores variables de sensibilidad y especificidad, dependiendo del tipo de paciente en que se realizan. Así, en pacientes receptores de trasplante de células hematopoyéticas pluripotenciales la sensibilidad es de 89% y la especificidad de 92% (39). En los receptores de trasplante hepático la sensibilidad es de 55,6% y la especificidad de 93,9% a 98,5% (40,41). En los receptores de trasplante pulmonar la sensibilidad es de 95% y la especificidad de 30% (42).

La detección de B-glucano (antígeno ubicado en la pared de algunas especies de hongos) tiene una sensibilidad de 62% y una especificidad de 94% para el diagnóstico de infecciones micóticas invasivas; los falsos positivos de esta prueba obedecen al hecho que es útil en la detección de múltiples organismos como *Candida*, *Fusarium*, *Acremonium*, *Aspergillus* y *Pneumocystis jiroveci* (43).

La detección de los ácidos nucleicos de *Aspergillus* por PCR (Polymerase Chain Reaction) tiene valores de sensibilidad y especificidad variables, debido a que los resultados dependen de la técnica de cada laboratorio y los reactivos usados. Sin embargo, en pacientes de trasplante de células hematopoyéticas pluripotenciales, esta técnica, asociada a la detección de galactomannan en líquido broncoalveolar, tiene una sensibilidad cercana a 85% (44).

TRATAMIENTO

La respuesta a la terapia antimicótica depende de varios factores, incluyendo el estado inmune del pa-

ciente y el grado de extensión de la infección al momento de iniciar el tratamiento (14).

Por más de cuatro décadas la anfotericina B desoxicolato fue la terapia de elección para pacientes críticos con aspergilosis invasiva (45).

La tasa de respuesta general a la terapia con anfotericina B desoxicolato, es de menos de 25%, con valores mucho más bajos en pacientes con mayor inmunocompromiso (10%-15%) (46,47).

El uso de anfotericina B estándar en pacientes receptores de médula ósea y en aquellos que, además, reciben otras medicaciones nefrotóxicas, se asocia con mayor morbilidad y mortalidad (48).

Teniendo en cuenta las tasas inaceptables de efectos adversos, morbilidad, mortalidad y pobres resultados obtenidos con anfotericina B, su uso como terapia

de primera línea en esta patología ya no se recomienda en la actualidad (49).

Los nuevos antimicóticos con actividad contra *Aspergillus* incluyen las formas lipídicas de anfotericina B, los nuevos azoles (voriconazol, posaconazol y ravuconazol) y las equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina) (50).

Actualmente la terapia de primera línea recomendada para la aspergilosis invasiva se realiza con voriconazol, el cual es un potente triazol de amplio espectro con actividad fungicida contra *Aspergillus* spp (63). Esta recomendación se tomó con base en los resultados de un estudio randomizado en el que se comparó la terapia con voriconazol y con anfotericina B desoxicolato, encontrando que a la semana 12 de tratamiento hubo resultados efectivos en 52,8% de los pacientes tratados con voriconazol y en 31,6% de aque-

Tabla 3. Terapia farmacológica en aspergilosis invasiva.

Agente	Dosificación	Comentarios
Primera línea		
Voriconazol	Dosis 1 ^{er} día: 6 mg/kg IV c/ 12 h por 2 dosis Dosis 2 ^o y siguientes días: 4 mg/kg IV c/12 h 200 mg VO c/12 h	Recomendado como primera terapia en la mayoría de pacientes, con estudios a su favor que demuestran mejoría de supervivencia en comparación con anfotericina B desoxicolato. Debe usarse con cuidado en pacientes con riesgo para toxicidad hepática e interacciones medicamentosas (47,51).
Otros agentes		
Polienos		
Anfotericina B	1 – 1.5 mg/kg IV c/día	Anteriormente terapia de elección. Efectos tóxicos relacionados con dosis altas. Eficacia limitada en pacientes de alto riesgo (52,53).
Anfotericina liposomal	3 – 5 mg/kg IV c/día	Bien tolerada. Nefrotoxicidad y reacciones adversas asociadas a la infusión son mínimas. Dosis altas (>5 mg/kg/día) anecdóticamente han resultado ser más efectivas (54,55).
Anfotericina B complejo lipídico	5 mg/kg IV c/día	Indicado para pacientes intolerantes o con respuesta refractaria a la terapia estándar. Estudios de casos y controles han demostrado mejor eficacia que anfotericina B desoxicolato (56,57).
Anfotericina B dispersión coloidal	3-6 mg/kg IV c/día	Mayor incidencia de toxicidad relacionada con la infusión, respecto de otras formulaciones lipídicas. Eficacia similar a anfotericina B en tratamiento primario (58).
Azoles		
Itraconazol	200 mg IV c/día 200 mg VO c/12 h	Con la solución oral existe mejor biodisponibilidad. La eficacia es limitada con las presentaciones intravenosas (59,60).
Caspofungina	50-70 mg IV c/día	Aprobada para infección refractaria e intolerancia a la terapia estándar. Bien tolerada. Posible interacción con ciclosporina. Datos preclínicos han demostrado eficacia en combinación con azoles (61,62).

llos tratados con anfotericina B desoxicolato. La sobrevida con voriconazol fue de 70,8% y con anfotericina B desoxicolato de 57,9% a las 12 semanas de tratamiento. Además de todo lo anterior, hubo menos incidencia de efectos adversos en el grupo de voriconazol, aunque se relataron alteraciones visuales temporales aproximadamente en 30% de los pacientes, relacionadas con incremento de la percepción lumínica pero sin secuelas patológicas; otros efectos secundarios son alteraciones hepáticas, eritema cutáneo, náusea, vómito y anorexia.

La tasa de resultados óptimos con voriconazol se incrementa en aquellos grupos de mayor riesgo de mortalidad, como aquellos receptores de trasplante de médula ósea o aspergilosis extrapulmonar, especialmente la que compromete al sistema nervioso central (64). Este medicamento debe usarse cuidadosamente en asocio con fármacos inmunosupresores, como ciclosporina y tacrolimus, por la potenciación de efectos adversos y tóxicos. Está totalmente contraindicado el uso de voriconazol con sirolimus (65,66).

REFERENCIAS

- Mackenzie DW. Aspergillus in man. In: Vanden Bossche H, Mackenzie DWR, Cauwenbergh G, ed. Proceedings of the Second International Symposium on Topics in Mycology, Antwerp, Belgium: University of Antwerp; 1987. p. 1-8.
- Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26:781-803.
- Walsh TJ, Dixon DM: Nosocomial aspergillosis: Environmental microbiology, hospital epidemiology, diagnosis and treatment. *Eur J Epidemiol* 1989; 5:131-42.
- Mason R, Murray J, Nadel J. Textbook of Respiratory Medicine. 2005 Saunders. An Imprint of Elsevier 4th Ed.
- Fauci A, Braunwald E, Kasper D. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw Hill. 17 Ed. U.S.A. 2008.
- McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, Conn LA, Plikaytis BD, Warnock DW. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 641-7.
- Denning DW. Introduction: the Aspergillus fumigatus genome database. Vol. 2003: The Institute for Genomic Research (TIGR). Available from: www.tigr.org/tdb/e2k1/afu1/intro.shtml (accessed 2003).
- Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 696-709.
- Von Eiff M, Roos N, Schulten R, et al. Pulmonary aspergillosis: Early diagnosis improves survival. *Respiration* 1995; 62: 341-7.
- Brahm H, Segal, Walsh T. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 707-17.
- DeRepentigny L, Petitbois S, Boushira M, et al. Acquired immunity in experimental murine aspergillosis is mediated by macrophages. *Infect Immunol* 1993; 61: 3791-802.
- Duong M, Ouellet N, Simard M, et al. Kinetic study of host defense and inflammatory response to Aspergillus fumigatus in steroid-induced immunosuppressed mice. *J Infect Dis* 1998; 178: 1472-82.
- Schaffner A. Macrophage-Aspergillus interactions. *Immunology* 1994; 60: 545-52.
- Schaffner A, Douglas H, Braude AI, et al. Killing of Aspergillus spores depends on the anatomical source of the macrophage. *Infect Immunol* 1983; 42: 1109-15.
- Waldorf AR, Levitz SM, Diamond RD. In vivo bronchoalveolar macrophage defense against Rhizopus oryzae and Aspergillus fumigatus. *J Infect Dis* 1984;150:752-60.
- Allen M, Harbeck R, Smith B, et al. Binding of rat and human surfactant proteins A and D to Aspergillus fumigatus conidia. *Infect Immunol* 1999;67:4563-9.
- Crosdale DJ, Poulton KV, Ollier WE, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms as a susceptibility factor for chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *J Infect Dis* 2001; 184: 653-6.
- Marr K, Patterson T, Denning D. Aspergillosis pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16: 875-89.
- Mandell G, Bennet J, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone. 6th Ed. Philadelphia. 2005.
- Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, et al. Prolonged granulocytopenia: The major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984; 100:345-51.
- Yeghen T, Kibbler CC, Prentice HG, et al. Management of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients: A review of 87 consecutive cases at a single institution. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 859-68.
- Von Eiff M, Roos N, Schulten R, et al. Pulmonary aspergillosis: Early diagnosis improves survival. *Respiration* 1995; 62: 341-7.
- Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997; 15: 139-47.
- Greene RE, Schlamm HT, Stark P, et al. Radiological findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: Utility and reliability of halo sign and air-crescent sign for diagnosis and treatment of IPA in high-risk patients (Abstract O397). Program of the 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Glasgow, Scotland, May 2003.
- Shaukat A, Bakri F, Young P, Hahn T, Ball D, Baer MR, et al. Invasive filamentous fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients after recovery from neutropenia: clinical, radiologic, and pathologic characteristics. *Mycopathologia* 2005; 159: 181-8.
- Levine SJ. An approach to the diagnosis of pulmonary infections in immunosuppressed patients. *Semin Respir Infect* 1992;7: 81-95.
- Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 1996; 100: 171-8.
- Yu VL, Muder RR, Poorsattar A. Significance of isolation of aspergillus from the respiratory tract in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: Results from a three-year prospective study. *Am J Med* 1986; 81: 249-54.

29. Young RC, Bennett JE: Invasive aspergillosis. Absence of detectable antibody response. *Am Rev Resp Dis* 1971; 104: 710-6.
30. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, et al. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: A prospective validation. *Blood* 2001; 97: 1604-10.
31. Verweij PE, Erjavec Z, Sluiter W, et al. Detection of antigen in sera of patients with invasive aspergillosis: Intra- and interlaboratory reproducibility. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1612-6.
32. Verweij PE, Stynen D, Rijs AJMM, et al. Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay compared with Pastorex latex agglutination test for diagnosing invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1912-4.
33. Maertens J, Verhaegen J, Demuynck H, et al. Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for hematological patients at risk for invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3223-8.
34. Sulahian A, Tabouret M, Ribaud P, et al. Comparison of an enzyme immunoassay and latex agglutination test for detection of galactomannan in the diagnosis of aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 139-45.
35. Musher B, Fredricks D, Leisenring W, et al. Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay and quantitative PCR for diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol* 2004; 42(12): 5517-22.
36. Sulahian A, Touratier S, Leblanc T, et al. False positive Aspergillus antigenemia related to concomitant administration of tazocillin (Abstract M-2062a). Abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, September 14-17, Washington, D.C.: American Society for Microbiology; 2003.
37. Viscoli C, Machetti M, Cappellano P, et al. False-positive platelia Aspergillus (PA) test in patients (pts) receiving piperacillin-tazobactam (P/T) (Abstract M-2062b). Abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, September 14-17, Washington, D.C., American Society for Microbiology, 2003.
38. Sulahian A, Touratier S, Ribaud P. False positive test for Aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam. *N Engl J Med* 2003; 349: 2366-7.
39. Marr KA, Balajce SA, McLaughlin L, et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004; 190: 641-9.
40. Fortun J, Martin-Davila P, Alvarez ME, et al. Aspergillus antigenemia sandwich-enzyme immunoassay test as a serodiagnostic method for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Transplantation* 2001; 71: 145-9.
41. Kwak EJ, Husain S, Obman A, et al. Efficacy of galactomannan antigen in the Platelia Aspergillus enzyme immunoassay for diagnosis of invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 435-8.
42. Husain S, Kwak EJ, Obman A, et al. Prospective assessment of Platelia Aspergillus galactomannan antigen for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 796-802.
43. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1@3) beta D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 654-9.
44. Halliday C, Hoile R, Sorrell T, et al. Role of prospective screening of blood for invasive aspergillosis by polymerase chain reaction in febrile neutropenic recipients of haematopoietic stem cell transplants and patients with acute leukaemia. *Br J Haematol* 2006; 132:478-86.
45. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus. *Clin Infect Dis* 2000; 30:696-709.
46. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:250-60.
47. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347:408-15.
48. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1402-7.
49. Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH, Amphotericin B. Time for a new «gold standard». *Clin Infect Dis* 2003; 37: 415-25.
50. Steinbach WJ, Stevens DA. Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2003; 37(Suppl 3): S157-87.
51. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 563-71.
52. Bates DW, Su L, Yu DT, et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 686-93.
53. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1402-7.
54. Barrett JP, Vardulaki KA, Conlon C, et al. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clin Ther* 2003; 25:1295-320.
55. Leenders ACAP, Daenen S, Jansen RLH, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol* 1998; 103: 205-12.
56. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: Analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1383-96.
57. Linden PK, Coley K, Fontes P, et al. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients: Outcome comparison of therapy with amphotericin B lipid complex and a historical cohort treated with conventional amphotericin B. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 17-25.
58. Bowden R, Chandrasekar P, White MH, et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 359-66.
59. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 250-60.

60. Caillot D, Bassaris H, McGeer A, et al. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. *Clin Infect Dis* 2001; 33: E83-E90.
61. Maertens J, Raad I, Sable CA, et al. Multicenter, noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin in adults with aspergillosis refractory or intolerant to amphotericin B, amphotericin B lipid formulations, or azoles. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Canada; 2000.
62. Kirkpatrick WR, Perea S, Coco BJ, Patterson TF: Efficacy of caspofungin alone and in combination with voriconazole in a guinea pig model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2564-8.
63. Steinbach WJ, Stevens DA: Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2003; 37(Suppl 3):S157-87.
64. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15.
65. Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1447-54.
66. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346: 225-34.