

## ASPERGILOSIS INVASIVA: DEFINICIONES, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

YESICA LAMBERTO<sup>1</sup>, CECILIA DOMÍNGUEZ<sup>1</sup>, ALICIA ARECHAVALA<sup>2</sup>,  
PABLO SAÚL<sup>1</sup>, VIVIANA CHEDIACK<sup>1</sup>, ELEONORA CUNTO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Francisco Javier Muñiz, <sup>2</sup>Centro de Estudios Micológicos, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** La aspergilosis invasiva (AI) es una enfermedad grave y con alta mortalidad. Existen factores de riesgo y se describen brotes intrahospitalarios relacionados con construcciones. También se describe una entidad relacionada con la infección por COVID-19, conocida como aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (APAC). Es de vital importancia implementar un tratamiento adecuado y precoz, especialmente en pacientes inmunocomprometidos y críticamente enfermos. El diagnóstico se basa en reconocer los factores predisponentes, la clínica, la obtención de imágenes, exámenes directos, cultivos, histopatología y biomarcadores como el galactomanano. La droga de elección es el voriconazol, pero se deben conocer las alternativas terapéuticas dada la creciente presencia de aislamientos resistentes.

**Palabras clave:** micosis invasiva, galactomanano, antifúngicos, voriconazol, aspergilosis

**Abstract** *Invasive aspergillosis: definitions, diagnosis, and treatment*

Invasive aspergillosis (IA) is a serious disease with high mortality. There are several risk factors and in-hospital outbreaks related with construction have been described. An entity related to COVID-19 infection, known as COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA), has recently appeared. Early and appropriate treatment is of paramount importance, especially in immunocompromised and critically ill patients. Diagnosis is based on recognition of predisposing factors, clinical signs, imaging, direct examination, culture, histopathology, and biomarkers such as galactomannan. The drug of choice is voriconazole, but alternative therapies must be taken into account given the increasing presence of resistant isolates.

**Key words:** invasive mycosis, galactomannan, antifungals, voriconazole, aspergillosis

**PUNTOS CLAVE**

- La AI afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos. Varios informes han demostrado que *Aspergillus* spp. puede causar enfermedad invasiva en otras categorías de pacientes, incluidos los ingresados en unidades de cuidados intensivos.
- La profilaxis antifúngica ha mostrado cierto éxito en la reducción de la AI en pacientes con factores de riesgo tradicionales. Sin embargo, la prevalencia de AI continúa aumentando en pacientes no neutropénicos con enfermedades subyacentes graves.
- Los azoles son los antifúngicos de primera línea utilizados para tratar a los pacientes que padecen aspergilosis y han reducido la tasa de mortalidad al 30 % o menos en AI, generalmente mortal si no se trata.
- El uso extensivo de azoles en sectores como la agricultura y la industria promueve la presión selectiva que permite la aparición de cepas resistentes.

La aspergilosis invasiva o invasora (AI) es una enfermedad producida por hongos del género *Aspergillus*, con una mortalidad cercana o mayor al 50% sin un tratamiento precoz y adecuado<sup>1</sup>. El inmunocompromiso y otros factores predisponentes son la base para la AI.

El pulmón es el órgano principalmente afectado, seguido por compromiso gastrointestinal, riñones, corazón, bazo e hígado y sistema nervioso central, a partir de la infección de senos paranasales.

El diagnóstico es un desafío porque los signos y síntomas no son específicos y a menudo se retrasa porque la sospecha clínica es baja. El aislamiento de una especie de *Aspergillus* del tracto respiratorio en pacientes críticamente enfermos y pruebas como galactomanano y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) específica deben interpretarse con precaución. Los pacientes de las unidades de cuidados críticos (UCI) deben iniciar una terapia antifúngica adecuada ante la sospecha de AI, sin esperar una prueba definitiva.

El objetivo principal de este artículo es colaborar con el personal de salud que asista a pacientes con AI, en lo relacionado principalmente a definiciones, diagnóstico y tratamiento.

Recibido: 18-V-2022

Aceptado: 12-IX- 2022

**Dirección postal:** Eleonora R. Cunto, Guido y Spano 46, 1824 Lanús, Provincia de Buenos Aires, Argentina

e-mail: eleonora1958@gmail.com

Para ello realizamos una búsqueda sistemática en Medline, Pubmed, Embase, Lilacs, Ovid y Cochrane.

Para su mejor comprensión se lo ha dividido en cinco partes (1) Agente etiológico; (2) Epidemiología y factores de riesgo; (3) Manifestaciones clínicas; (4) Diagnóstico y (5) Tratamiento

## Agente etiológico

La aspergilosis es ocasionada por un grupo de especies de hongos ambientales de distribución universal, que pertenecen al género *Aspergillus*; se encuentran en el suelo, en materia orgánica en descomposición y son más abundantes en zonas tropicales o subtropicales.

En la actualidad, las distintas especies de *Aspergillus* se agrupan en Secciones que son complejos de especies crípticas difíciles de distinguir fenotípicamente. Por lo tanto, la identificación definitiva requiere el uso de técnicas de biología molecular. Se conocen cientos de especies, pero solo unas pocas se relacionan con afecciones en el hombre y corresponden fundamentalmente a *Aspergillus fumigatus* (sección *Fumigati*), *Aspergillus flavus* (sección *Flavi*), *Aspergillus niger* (sección *Nigri*), *Aspergillus terreus* (sección *Terre*)<sup>2</sup>.

Son hongos que tienen un micelio filamentosos, hialino, con tabiques, y que se ramifican en forma dicotómica. Estas estructuras pueden verse en los exámenes microscópicos directos de muestras clínicas. En los cultivos presentan estructuras de fructificación asexual que observan en el extremo de hifas como dilataciones vesiculosas denominadas conidióforos que originan fiálides (una o dos series) que terminan en cadenas de conidios. Las características fenotípicas de los elementos de fructificación permiten la inclusión del aislamiento en estos complejos de especies (secciones), aunque no logran la identificación de la especie críptica.

Los conidios se dispersan por el viento y pueden estar presentes en el aire, polvo, alimentos, condimentos, depósitos de agua, paredes, muebles, filtros de aire acondicionado, demoliciones de edificios y obras en construcción, plantas, flores, por lo que pueden ocasionar brotes intrahospitalarios en especial en salas de pacientes inmunocomprometidos graves, quirófanos y salas de cirugía cardiovascular.

Más del 70% de las aspergilosis son producidas por *A. fumigatus* especialmente en pacientes inmunocomprometidos, ya que esta especie tiene mayor capacidad patogénica y produciría alrededor del 90% de las aspergilosis invasoras, que son un 20% de las aspergilosis totales.

Dentro de la sección *Fumigati* hay especies crípticas como *A. lentulus* o *A. udagawae* que pueden ser los causales de dichas infecciones y estas especies muestran mayor resistencia a los antifúngicos usuales. Otras especies dentro de este complejo suelen no ser patógenas.

Las esporas de *Aspergillus* son inhaladas, pueden colonizar los senos paranasales y penetrar hasta los pulmones, dependiendo de factores del huésped, el tamaño de las esporas y condiciones ambientales. Los individuos neutropénicos, con alteraciones en la capacidad fagocítica (como sucede en la enfermedad granulomatosa crónica), inmunocomprometidos graves, en tratamiento corticosteroide o con inmunosupresores, no pueden depurar estas partículas y se produce la infección. Los conidios pueden también penetrar a través de la piel por heridas o traumatismos que alteran la integridad de las barreras cutáneo-mucosas<sup>2</sup>.

En unidades de cuidados intensivos, algunos trabajos indican que el 4% de los enfermos sufren AI<sup>3</sup>. *A. flavus* y *A. terreus* se observan en AI, el primero se asocia con sinusitis agudas en pacientes con neutropenia profunda o prolongada o en las sinusitis crónicas invasoras<sup>4,5</sup>. *A. fumigatus* y *A. flavus* son los que producen la mayor parte de las infecciones invasoras en pediatría<sup>6,7</sup>.

## Epidemiología y factores de riesgo

La AI constituye la forma clínica más grave producida por especies del género *Aspergillus*. Los nuevos tratamientos para enfermedades oncohematológicas y autoinmunes, como las terapias biológicas, terapias de células T, el incremento en el número de trasplantes de progenitores hematopoyéticos y de órgano sólido, mejoran la supervivencia de los pacientes, pero con un incremento de la población susceptible a la infección fúngica invasiva. A nivel mundial se describen aproximadamente 300 000 casos anuales<sup>8</sup>. La mayor incidencia se presenta en las neoplasias hematológicas, principalmente en la leucemia mieloide aguda, asociada con neutropenia prolongada, secundaria a la quimioterapia utilizada en la inducción y en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. La intensidad y duración de la neutropenia se asocian con mayor riesgo de AI, más elevada para los pacientes con leucemia refractaria o en recaída que requieren reinducción.

En los receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) la AI es la infección fúngica más frecuente en receptores de trasplante de pulmón, con incidencia del 4 al 23%. El mayor riesgo se relaciona con isquemia de la anastomosis, recepción de un solo pulmón, infección por citomegalovirus (CMV) y colonización con *Aspergillus* pre y post trasplante. El tiempo hasta el diagnóstico es variable, generalmente dentro del primer año, más corto para corazón e hígado, con una mortalidad superior al 20%<sup>9</sup>. El desarrollo temprano de AI, hasta 3 meses del TOS tiene como factores de riesgo el uso de vasoactivos, internación prolongada en unidades de cuidados intensivos (UCI), requerimiento de hemodiálisis, enfermedad por CMV e inmunosupresión relacionada con el rechazo del injerto<sup>10</sup>.

#### – Grupos emergentes

En otros grupos emergentes, como pacientes internados en UCI, pacientes con enfermedad obstructiva crónica (EPOC), pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV), diabetes, infección por CMV, influenza, disfunción renal o hepática, posquirúrgicos, tratados con inmunosupresores o corticoesteroides y productos biológicos como factor de necrosis tumoral alfa, y antagonistas como infliximab, etanercept y adalimumab<sup>11</sup>, la AI se presenta en forma menos frecuente, con una mortalidad cercana al 40%<sup>12</sup>. En pacientes HIV la AI se presenta en aquellos con recuentos de linfocitos CD4+ menores a 50 células/ $\mu$ L, otros factores asociados en HIV/Sida son la neutropenia, tratamiento con corticoides y cirrosis. La frecuencia disminuyó con la terapia antirretroviral, pero con elevada mortalidad. En EPOC los factores de riesgo son: la oxigenoterapia domiciliaria, el tratamiento con azoles y nistatina en el mes previo, internación en los 3 meses previos, la presencia de bronquiectasias y la colonización<sup>13, 14</sup>.

Los pacientes críticos presentan, como factor de riesgo, depresión de la función del sistema fagocítico mononuclear, factor de riesgo de bajo grado para el desarrollo de aspergilosis pulmonar invasiva (API), con una incidencia de 4-6/1000 admisiones en las UCI15 y una mortalidad cercana al 50%<sup>1</sup>.

En los pacientes con influenza, ingresados en UCI con distrés respiratorio y relacionado con el uso de corticoides y daño epitelial grave provocado por el virus, se observa aumento de incidencia de API. Recientemente en neumonía grave por SARS CoV-2, se determinó una nueva entidad denominada APAC (en inglés CAPA), con una incidencia del 19 al 33% y una mortalidad cercana al 65%. Pacientes con influenza o COVID-19 no presentan los factores de riesgo clásicos ni las características radiológicas típicas que permiten sospechar AI<sup>16</sup>.

En los pacientes tratados con ibrutinib, se observan defectos funcionales en los neutrófilos expuestos que afectarían la respuesta contra *Aspergillus*<sup>17, 18</sup>.

#### – Fuentes de exposición

Es un hongo saprófito que tiene como hábitat principal los suelos, vegetación en descomposición, aire y conductos de agua. Existe exposición habitual a los conidios distribuidos en la naturaleza con frecuente inhalación de esporas que se eliminan en forma eficiente a través de las barreras mucosas y adecuada función de macrófagos y neutrófilos. En los pacientes inmunodeprimidos, con factores de riesgo, y/o alteración de la estructura pulmonar, pueden alcanzar la vía aérea inferior y provocar infección invasiva y diseminada<sup>19, 20</sup>.

Los sistemas de ventilación en hospitales en obras pueden favorecer la diseminación de conidiosporas con producción de brotes nosocomiales<sup>18</sup>.

En pacientes trasplantados de pulmón, la colonización del pulmón nativo o trasplantado produce AI como complicación tardía, aproximadamente luego del sexto mes, pero puede presentarse luego del año del trasplante o posterior al mismo.

Se describen casos de infección invasiva por *Aspergillus* resistente, relacionado con la exposición de fungicidas utilizados en producción agrícola<sup>21</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas se relacionan con la puerta de entrada. La más frecuente es la inhalación de conidios, seguido de la ingestión e ingreso por solución de continuidad en piel, oído o córnea. Una vez en el organismo puede mantenerse localizada en el órgano afectado o diseminarse por contigüidad o invasión vascular<sup>22</sup>. Las presentaciones clínicas se muestran en Tabla 1.

#### – Aspergilosis pulmonar invasiva

La aspergilosis pulmonar invasiva (API) es la presentación más frecuente. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre persistente o recurrente que no cede con tratamiento antibiótico, dolor torácico, dificultad para respirar, tos seca progresiva y hemoptisis, y puede presentar derrame pleural y neumotórax<sup>1</sup>. En pacientes con alteraciones de la inmunidad varios o todos los síntomas pueden estar ausentes por la debilidad de la respuesta inflamatoria. Dependiendo de la vía de diseminación, la aspergilosis puede ser bronco invasiva o angio-invasiva. Esta última, se caracteriza por la invasión de arterias pulmonares de pequeño y mediano calibre que generan trombosis, isquemia, necrosis y finalmente diseminación hematogéna sistémica<sup>23, 24</sup>. Asociada o no con infecciones virales, incluido el APAC, se presenta como sobreinfección en pacientes críticos con requerimientos ventilatorios<sup>25</sup>, es vital descartarlos entre los diagnósticos diferenciales. Se reportaron casos de trombosis de vena pulmonar secundaria a AI, que requiere tratamiento antifúngico y anticoagulante inmediato para evitar su progresión a la aurícula izquierda y el desarrollo de embolias sistémicas potencialmente mortales<sup>26</sup>.

TABLA 1.– Presentaciones clínicas

Aspergilosis pulmonar invasiva
Traqueobronquitis aspergilar
Rinosinusitis aspergilar
Aspergilosis cerebral
Endocarditis aspergilar
Aspergilosis gastrointestinal
Aspergilosis cutánea invasiva

– Traqueobronquitis aspergilar

La traqueobronquitis aspergilar (TBA) es infrecuente. Se describen 3 formas: seudomembranosa (TBA-S), ulcerativa (TBA-U) y obstructiva (TBA-O). El desarrollo de una u otra forma clínica dependerá del estado inmunológico del paciente, las formas más graves (seudomembranosa y ulcerativa), son casi exclusivas de pacientes inmunocomprometidos<sup>27</sup>. Los síntomas son inespecíficos<sup>23</sup>.

– Rinosinusitis aspergilar

El compromiso de los senos paranasales puede ser primario o por diseminación de la forma pulmonar. Puede presentar invasión de la órbita generando proptosis, disminución de la visión, diplopía, dolor ocular, eritema palpebral y exoftalmos, (sospecha del síndrome del ápex orbitario). Puede extenderse a diferentes sitios intracraneales o extracraneales<sup>28</sup>.

– Aspergilosis cerebral

El compromiso del sistema nervioso central (SNC) es por invasión sanguínea, contigüidad desde senos paranasales, procesos mastoideos, ingreso directo por traumatismos craneoencefálicos o neuroquirúrgicos<sup>29</sup>. Las hifas producen oclusión vascular con infartos o invasión ocasionando infartos sépticos con cerebritis y abscesos. Las localizaciones más comunes son territorios de la arteria cerebral anterior y media. Pueden cursar asintomáticos y evidenciarse sólo a través de neuroimágenes o presentar cefalea, déficits neurológicos, trastornos visuales, alteración del estado de conciencia y convulsiones<sup>30</sup>. Se reportan trombosis del seno cavernoso, trombosis de la carótida, infartos y embolias cerebrales y meningoencefalitis, acompañadas de alta mortalidad. La invasión micótica de los vasos cerebrales causa una intensa inflamación de todas las capas de la pared arterial y origina trombosis, formación de aneurismas micóticos y consecuente ruptura<sup>31</sup>.

– Endocarditis aspergilar

La endocarditis aspergilar es infrecuente, con alta mortalidad. Su incidencia ha aumentado por los procedimientos invasivos, implantes cardíacos y válvulas protésicas sumado al uso de inmunosupresores. La clínica es similar a la endocarditis infecciosa, pero es menos frecuente la presencia de fiebre y generalmente los hemocultivos son negativos. El diagnóstico suele ser tardío<sup>32</sup>. Se han publicado casos de pericarditis y miocarditis<sup>33</sup>.

– Aspergilosis gastrointestinal

El compromiso gastrointestinal afecta principalmente al intestino delgado. Clínicamente, presentan angioinvasión de la arteria mesentérica con trombosis, tromboembolismo séptico con isquemia y posterior perforación intestinal<sup>34</sup>. Se describen casos en pacientes con diálisis peritoneal, pero de forma infrecuente<sup>35</sup>.

– Aspergilosis cutánea invasiva

La aspergilosis cutánea invasiva (ACI) se divide en lesiones primarias, por inoculación directa con placas eritematosas de rápido crecimiento con centro necrótico y las lesiones secundarias que resultan de la diseminación hematológica<sup>36</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico micológico de la AI se basa en la visualización de hifas compatibles en preparados histopatológicos, en materiales clínicos y el desarrollo en cultivos de hongos del género *Aspergillus*. Estos métodos directos son los que certifican la infección. Por otra parte, se cuenta con marcadores biológicos que tienen gran valor para arribar a un diagnóstico temprano, especialmente en inmunocomprometidos graves y que permiten implementar el tratamiento adecuado lo antes posible.

### A) Muestras clínicas para diagnóstico

Los materiales adecuados dependen de la forma clínica, localización y accesibilidad para obtener esos materiales (Tabla 2). Frecuentemente, la AI se presenta con lesiones pulmonares y las mejores muestras son las secreciones respiratorias, de preferencia lavado broncoalveolar (LBA) o biopsia de pulmón. También pueden utilizarse: esputo, lavado bronquial o aspirado traqueal. En el compromiso de senos se utilizan los lavados, secreciones sinusales o materiales de las lesiones necróticas. Además, en sinusitis agudas invasoras o en formas diseminadas los enfermos pueden presentar úlceras necróticas en la piel y las biopsias o escarificaciones de estas tienen buen rendimiento diagnóstico. En el compromiso del SNC se necesitan biopsias de cerebro<sup>37, 38</sup>.

– Biopsia

Concluyente para el diagnóstico de AI, especialmente cuando se sospecha aspergilosis pulmonar invasiva<sup>39</sup>.

– Sangre

Se utiliza para el cribado de la AI en poblaciones de alto riesgo, principalmente con pruebas de galactomanano (GM). En no neutropénicos, la sensibilidad del GM en suero es de alrededor del 30%, lo que refleja el hecho

TABLA 2.– Muestras clínicas para diagnóstico

Biopsia
Sangre
Esputo
Aspirado traqueal
Lavado bronco alveolar

de que estos pacientes suelen desarrollar una enfermedad invasiva en los tejidos en lugar de una enfermedad angioinvasiva en una fase temprana<sup>38</sup>.

#### – Espujo

El hallazgo de *Aspergillus* spp. en una muestra de espujo no indica necesariamente una infección y puede representar colonización. El cultivo a partir de espujo tiene una baja sensibilidad (35%)<sup>40</sup>. Las pruebas positivas deben interpretarse basándose en el contexto clínico, incluidos los hallazgos de imágenes compatibles u otras pruebas diagnósticas.

#### – Aspirado traqueal

Una prueba diagnóstica positiva, a partir de aspirado traqueal (AT) debe interpretarse en el contexto de signos y síntomas clínicos de AI, ya que una prueba positiva también puede reflejar una traqueítis o colonización. Es una buena opción como modalidad de cribado en pacientes de alto riesgo en UCI o en pacientes inestables clínicamente para someterse a una broncoscopia. Para el diagnóstico de APAC, un GM o cultivo positivo para *Aspergillus* a partir de aspirado traqueal puede utilizarse para hacer un diagnóstico de AI “posible”<sup>41</sup>; una prueba positiva puede provocar la realización de pruebas más exhaustivas para un diagnóstico definitivo.

#### – Lavado broncoalveolar

El lavado broncoalveolar (LBA) está indicado en pacientes en condiciones de tolerarlo y hay un alto índice de sospecha de AI. Las pruebas diagnósticas deben incluir tinción, cultivo, GM y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuando este ensayo esté disponible.

La sensibilidad del cultivo del LBA está entre 30% y 60% y la especificidad del 50% en pacientes intubados<sup>42</sup>.

Los resultados deben interpretarse en el contexto clínico, dada la posible colonización con *Aspergillus* spp. Una PCR positiva para *Aspergillus* en LBA puede representar colonización, especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar estructural o funcional, o contaminación.

### B) Diagnóstico micológico

El diagnóstico micológico de la aspergilosis invasora se basa en diversos hallazgos microbiológicos que corresponden a la visualización de hifas en materiales clínicos, el desarrollo en cultivos de hongos del género *Aspergillus* en diversas muestras y/o la visualización de hifas compatibles en preparados histopatológicos. Estos métodos directos que son los que certifican la infección, demandan más tiempo y requieren profesionales altamente capacitados; ocasionalmente puede ser dificultoso la obtención de las muestras más adecuadas en pacientes inmunocomprometidos graves<sup>37, 43</sup>.

Por otra parte, se cuenta con marcadores biológicos que tienen gran valor para arribar a un diagnóstico temprano, especialmente en pacientes inmunocomprometidos graves y que permiten implementar el tratamiento adecuado lo antes posible.

#### – Métodos directos

a. Examen directo al estado fresco. Se coloca una gota del material entre porta y cubreobjetos y se observa microscópicamente. En muestras como LBA, bronquial o sinusal, se toma una gota del sedimento. Si la muestra es muy purulenta se puede agregar una gota de hidróxido de potasio 10% (KOH) para aclarar el material. Se realiza una impronta con muestras de biopsias o escarificaciones. Para aumentar la sensibilidad se pueden realizar preparaciones fluorescentes con blanco de calcoflúor<sup>38</sup>. En estos preparados se observan hifas hialinas, ramificadas y tabicadas que son sugestivas de aspergilosis, pero hay que tener en cuenta que pueden corresponder a otros hongos filamentosos, por lo que la identificación requiere el cultivo. El resultado del examen directo demanda menos de 1 hora. La sensibilidad del examen directo es del 50% en estos pacientes, se incrementa con el uso de calcoflúor o blancophor<sup>3,15,43,44</sup>.

b. Cultivos. *Aspergillus* crece bien en numerosos medios de cultivo, pero lo hace mejor en medios específicos. El desarrollo requiere entre 7 y 10 días y la micromorfología permite identificar solo a nivel de género y sección, pero no distingue las especies crípticas<sup>3</sup>. Para ello debe recurrirse a métodos proteómicos como la utilización de MALDI-TOF o mediante biología molecular<sup>2,43</sup>. La especie que se aísla con mayor frecuencia es *A. fumigatus*, seguida por *A. flavus*, *A. niger* y también *A. terreus* y se debe tener en cuenta que, especialmente en los pacientes inmunocomprometidos graves, las infecciones pueden ser ocasionadas por especies crípticas, que no se distinguen fenotípicamente y que pueden presentar mayor resistencia a los antifúngicos<sup>2,15</sup>.

c. Histopatología. Se basa en la identificación de hifas en un tejido normalmente estéril. Mediante coloraciones como el PAS y especialmente Gomori-Grocott se pueden visualizar las hifas en los tejidos afectados, lo que certifica la infección fúngica. Al igual que el examen directo, es orientadora pero no permite distinguir entre distintos hongos filamentosos. Es muy importante, pero demanda casi el mismo tiempo que los cultivos.

d. Hemocultivos. No tienen valor diagnóstico en la aspergilosis invasora ya que habitualmente son negativos. Sin embargo, su realización por el método de lisis-centrifugación permite el diagnóstico de otras micosis como la fusariosis invasora que puede confundirse con la aspergilosis.

Aunque la microscopía y el cultivo han sido tradicionalmente la piedra angular para el diagnóstico, el rendimiento

varía en función de los factores del huésped y suele ser bajos y por sí solos no pueden distinguir entre colonización e infección, y las biopsias pulmonares suelen ser difíciles de realizar en pacientes críticos que pueden tener otras afecciones comórbidas, o hemodinámicamente inestables<sup>45</sup>. En esta población se suelen preferir estrategias no invasivas.

– Métodos no basados en cultivos

e. Biomarcadores. Son de gran utilidad y están considerados entre los criterios diagnósticos de *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) y del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group* (MSG). En nuestro país no se realiza la detección de  $\beta$ -D-glucano, que demuestra alta sensibilidad para el diagnóstico de varias infecciones fúngicas pero que no es específico y debe utilizarse en combinación con otros métodos. Su valor predictivo negativo es muy alto por lo que es de gran utilidad para descartar una infección fúngica invasora.

La detección de GM de *Aspergillus* mediante pruebas de ELISA tiene gran difusión y está recomendada especialmente para pacientes oncohematológicos ya que en ese grupo la sensibilidad de esta determinación es muy alta, en especial cuando se realiza en LBA o en muestras seriadas de suero en pacientes neutropénicos. En otros grupos de riesgo, la sensibilidad es algo menor (44-90%), depende del grado de inmunosupresión o la administración de antifúngicos preventivos. Su valor también es menor en los pacientes con APAC<sup>44, 46, 47</sup>. Es de gran utilidad en el seguimiento de los pacientes luego del diagnóstico para controlar la efectividad del tratamiento cuando se observa la disminución del valor de GM a los 7-14 días<sup>48</sup>. Esta prueba tampoco es completamente específica, ya que los galactomananos también se encuentran en la pared de otros hongos (*Histoplasma*, *Talaromyces*, *Fusarium*, etc.) y puede haber falso-positivos. Los falso-negativos pueden ocurrir en individuos que reciben antifúngicos en forma preventiva, o con baja carga fúngica<sup>3</sup>.

El GM en LBA es un marcador más sensible que en suero y reúne altísimos valores de sensibilidad y especificidad<sup>2</sup>. Los puntos de corte aceptados corresponden a un índice de densidad óptica (I) que en suero es  $I > 0.5$  en

dos determinaciones seriadas y en lavado broncoalveolar es  $I \geq 1$ . Aunque no hay puntos de corte, también se ha comprobado la utilidad del GM en muestras de LCR para evidenciar el compromiso de SNC.

En los últimos años también existen 2 equipos para la detección de GM mediante inmunocromatografía, que tiene muy buena correlación con el ELISA, en especial cuando se lee con un lector adecuado que permite comparar con I medido por ELISA y los resultados se obtienen mucho más rápidamente<sup>15,43,46</sup>.

f. Métodos moleculares. La PCR se utiliza hace varios años, pero hay discusión acerca de su especificidad en el diagnóstico de la aspergilosis invasora, debido a los procedimientos y técnicas utilizados. Una PCR positiva única en suero tiene una sensibilidad de 79% y una especificidad similar, en tanto que cuando se realizan dos determinaciones consecutivas disminuye la sensibilidad (60%) pero aumenta mucho la especificidad (95%). Existen equipos comerciales que se utilizan para detectar aislamientos resistentes a los antifúngicos<sup>2, 15, 40, 43</sup>. Los perfiles de sensibilidad del *Aspergillus fumigatus* están cambiando con una mayor resistencia a los antifúngicos triazoles y el cultivo puede determinar la resistencia, pero son lentos. Por ello se desarrollan nuevos enfoques moleculares para detectar la resistencia, incluyendo la PCR para detectar mutaciones en la proteína Cyp51A, que permitan superar algunas de las limitaciones del cultivo<sup>46, 47, 49, 50</sup>. Sin embargo, la PCR tiene varias limitaciones (Tabla 3).

La sensibilidad de la PCR mejoró hasta el 56% en muestras de LBA.

Existen equipos comerciales que detectan aislamientos resistentes a antifúngicos<sup>2, 16, 46</sup>.

– Ensayo de flujo lateral (LFA) y dispositivo de flujo lateral (LFD)

Estos ensayos son sencillos de utilizar y los resultados están disponibles en menos de una hora. En el entorno de UCI, el LFD del LBA tiene una sensibilidad combinada del 64% y una especificidad del 85%, y en pacientes con enfermedades hematológicas, la sensibilidad y especificidad combinadas son del 70% y el 88% respectivamente<sup>51-53</sup>.

TABLA 3.– Limitaciones de PCR para el diagnóstico de aspergilosis

Variabilidad en metodología, estandarización y rendimiento en distintos entornos
Poca utilidad en sangre en pacientes con profilaxis para <i>Aspergillus</i>
Baja sensibilidad en suero en pacientes de UTI (~11%)

### C) Diagnóstico por imágenes

1. Tomografía computarizada (TC): Es el método de elección en caso de sospecha de AI<sup>15,39</sup>. Entre los hallazgos se describen nódulos y/o consolidaciones periféricas en forma de cuña rodeadas por un halo de aumento de la atenuación en vidrio esmerilado, que representa la hemorragia alveolar que acompaña al foco de necrosis (signo del halo). A medida que la enfermedad progresa los nódulos pueden cavitarse, el tejido necrótico se despega del sano y se forma una semiluna aérea, esto sucede luego de la segunda semana de tratamiento y es un signo de buen pronóstico, estos hallazgos son típicos de la forma angioinvasiva. La forma bronco-invasiva se puede presentar con bronquitis, bronquiolitis, bronconeumonía y neumonía lobar sin signos de angioinvasión. A nivel imagenológico se observan consolidaciones parcheadas o nódulos centrolobulillares<sup>23</sup>. En los pacientes EPOC con API las imágenes no son patognomónicas, las más frecuentes son infiltrados y nódulos<sup>24</sup>. Ante sospecha de compromiso de senos se debe solicitar una TC cuyos hallazgos pueden incluir lesiones focales en tejidos blandos, sinusitis con erosiones óseas y áreas hipodensas focales<sup>28</sup> y es de utilidad para determinar la extensión e invasión de la infección. Frente a compromiso de SNC realizar TC de cerebro donde se pueden observar realce meníngeo o empiema, absceso cerebral con realce anular junto con edema circundante, aneurismas micóticos, así como lesiones hemorrágicas y en raras ocasiones, accidente cerebrovascular<sup>15</sup>.

2. Resonancia magnética nuclear (RMN): no tiene valor adicional en comparación con TC para el diagnóstico precoz de la API, pero es la modalidad de imagen preferida para identificar y caracterizar las lesiones óseas, de los senos paranasales o la enfermedad del SNC<sup>39</sup>.

3. Ecocardiograma: la forma de endocarditis debe evaluarse con ecocardiograma donde se puede evidenciar compromiso valvular, principalmente aórtico y mitral y en que es frecuente la embolia distal<sup>54</sup>.

### Tratamiento

Con relación a decidir un tratamiento existen 2 situaciones posibles: tratamiento empírico y dirigido.

#### A. Tratamiento empírico

El tratamiento empírico de las fungemias invasivas, incluyendo AI es un tema de constante discusión en cuanto a la indicación y la duración. Respecto a la incidencia, según el estudio de prevalencia EPIC III de 2017, en 1150 terapias intensivas, el 16% presentó infecciones fúngicas<sup>55</sup>. En una revisión de Tudesq y col. la incidencia de aspergilosis pulmonar invasiva era del 1% al 3.5%, pero se elevaba a 12.5% en pacientes con distrés<sup>56</sup>.

Para iniciar el tratamiento empírico, debemos tener en cuenta los factores de riesgo, infiltrados sugestivos, GM positivos y evaluar si el paciente es de riesgo bajo, intermedio o alto (Tabla 4) con una incidencia < 2%, del 2

TABLA 4.- Clasificación de aspergilosis invasiva de acuerdo con el riesgo<sup>57</sup>

Riesgo bajo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gran quemado</li> <li>Trasplante hepático</li> <li>Tratamiento esteroideo menor a 7 días</li> <li>Internación prolongada en UTI</li> <li>Malnutrición</li> <li>Poscirugía cardíaca</li> <li>Ahogamiento</li> <li>Síndrome de falla de múltiples órganos</li> <li>Influenza (H1N1)</li> </ul>
Riesgo intermedio	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento prolongado con corticoides (previo al ingreso)</li> <li>Trasplante autógeno de precursores hematopoyéticos</li> <li>Neoplasias hematológicas (excluidas en riesgo alto)</li> <li>Enfermedad pulmonar crónica</li> <li>Fallo hepático agudo con hepatopatía crónica.</li> <li>Neoplasia de órganos sólidos.</li> <li>HIV/Sida</li> <li>Trasplante pulmonar con profilaxis.</li> <li>Tratamiento inmunosupresor crónico</li> </ul>
Riesgo alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropenia menor a 500/mm<sup>3</sup></li> <li>Leucemia aguda mieloblástica</li> <li>Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos</li> <li>Trasplante pulmonar sin profilaxis</li> </ul>

-5% y > 5% respectivamente<sup>57</sup>. Si el paciente es de bajo riesgo y recibe profilaxis no se debe indicar tratamiento empírico (nivel de evidencia AII), pero si es de alto riesgo la indicación es otro fármaco antifúngico diferente al que tenía indicado (nivel de evidencia BI).

– Clasificación de la aspergilosis invasiva

La aspergilosis se clasifica en posible, probable y probada, lo que nos da una visión para la decisión de iniciar el tratamiento empírico (Tabla 5). Si no se puede realizar GM y TC, ante la sospecha se debe iniciar tratamiento empírico.

En la Tabla 6 se detallan los escenarios posibles y antifúngicos de elección.

– Consideraciones especiales

En oncohematológicos con profilaxis no está indicado el tratamiento empírico (A-II), pero si la sospecha es alta se debe iniciar el mismo con una droga diferente a la que el paciente recibía (B-II), como anfotericina liposomal, caspofungina o micafungina (A-I) o voriconazol (A-II)<sup>58</sup>.

En trasplantados el tratamiento debe ser precoz y urgente, el antifúngico debe ser evaluado en el contexto del paciente y las interacciones medicamentosas, como así también la reducción de los inmunosupresores (A-II)

y de los corticoides (C-II). El voriconazol es la droga de elección (A-II), anfotericina B liposomal (A-III), caspofungina o micafungina (A-I), isavuconazol, siempre prestando atención a la hepatotoxicidad y nefrotoxicidad e incluso en algunas presentaciones se debe realizar tratamiento combinado (por ejemplo, compromiso del SNC, nivel de evidencia B-II)<sup>15, 58</sup>.

– Antifúngicos

Las dosis recomendadas para carga y mantenimiento y las observaciones que se deben tener en cuenta para la elección del antifúngico se describen en la Tabla 7.

La droga de elección es el voriconazol y en segunda instancia la anfotericina liposomal

**B. Tratamiento dirigido**

El tratamiento precoz y adecuado, disminuye la mortalidad por AI.

a) Tratamiento de aspergilosis pulmonar invasiva (API) Tratamiento antifúngico

El tratamiento de elección es el voriconazol, debido a que ha demostrado buena eficacia y buen perfil de seguridad<sup>59</sup>. Las alternativas terapéuticas disponibles se detallan en la Tabla 8.

TABLA 5.– Clasificación de aspergilosis invasiva

Posible	Factores del huésped + criterios clínicos
Probable	Factores del huésped + criterios clínicos+ micológicos
Probada	<i>Aspergillus</i> en cavidad estéril, sangre o estudios histológicos

TABLA 6.– Escenarios posibles y tratamiento antifúngico empírico

Aspergilosis	Profilaxis indicada	Elección	Alternativa
Probable	Voriconazol Posaconazol Itraconazol	Anf. lip <sup>a</sup> y/o Caspofungina	Voriconazol y Caspofungina
Probable (sinusal)	Con o sin fluconazol	Voriconazol	Anf. lip <sup>a</sup> o isavuconazol
Probable	Equinocandinas	Voriconazol	Anf. lip <sup>a</sup> o isavuconazol
Posible	Equinocandinas	Voriconazol	Anf. lip <sup>a</sup> o isavuconazol
Probable o posible	Anf. lip <sup>a</sup>	Voriconazol	Voriconazol y equinocandinas o isavuconazol
Neutropenia de alto riesgo	Con o sin fluconazol	Voriconazol	Anf. lip <sup>a</sup> o Isavuconazol
Lesiones en SNC	Fluconazol Voriconazol o posaconazol	Voriconazol Anf. lip <sup>a</sup> y Voriconazol	Anf. lip <sup>a</sup> o Isavuconazol Isavuconazol

<sup>a</sup>Anf. lip: anfotericina liposomal



TABLA 7.– Drogas antifúngicas

Droga	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento	Observaciones
Voriconazol	6 mg/kg IV 2 veces/día (Día 1)	4 mg/kg IV 2 veces/día	Hepatotoxicidad
Anf. lip <sup>a</sup>	5 mg/kg/día IV	5 mg/kg/día IV	Nefrotoxicidad
Isavuconazol	200 mg IV 3 veces/día (Por 48 horas)	200 mg/día IV	Nefrotoxicidad
Caspofungina	70 mg/día IV (Día 1)	50 mg/día IV	Insuficiencia hepática
Micafungina	100-150 mg/día IV	100-150 mg/día IV	N/A
Anidulofungina	200 mg/día IV	100 mg/día IV	Solo combinada
Posaconazol	300 mg IV o VO 2 veces/día (Día 1)	300 mg/día IV o VO	
Itraconazol		2.5 mg/kg 2 veces/día	Con las comidas

IV: vía intravenosa; VO: vía oral; N/A: no aplica; <sup>a</sup>Anf. Lip: anfotericina liposomal

TABLA 8.– Tratamiento de aspergilosis pulmonar invasiva (API)

Tratamiento de elección	Voriconazol
Tratamiento alternativo	Anfotericina liposomal o Isavuconazol
Tratamiento combinado	Paciente grave, crítico o falta de respuesta a otros tratamientos
Tratamiento de rescate	Equinocandinas (en general asociado con voriconazol)
Anfotericina liposomal	
Otros tratamientos <sup>b</sup>	Anfotericina B desoxicolato Itraconazol (Fase de consolidación)

<sup>b</sup>Si no se dispone de otras alternativas

En cuanto al tratamiento combinado (por ejemplo, voriconazol mas anidulafungina), existe poca evidencia<sup>59,60</sup>.

#### – Voriconazol

Se puede administrar por vía endovenosa y vía oral. En pacientes con *clearance* de creatinina < 50 mL/min se recomienda interrumpir o no usar, algunos expertos mantienen el tratamiento con voriconazol endovenoso con un monitoreo estricto<sup>33</sup>. En pacientes con insuficiencia hepática leve/moderada se recomienda disminuir a la mitad la dosis de mantenimiento. La concentración en SNC es el 50% de las concentraciones plasmáticas, por lo que es útil para el tratamiento de aspergilosis en esta localización<sup>33,59</sup>.

Las reacciones adversas más frecuentes son: gastrointestinales, visuales, hepatotoxicidad, reacciones cutáneas y nefrotoxicidad.

El voriconazol es el tratamiento de elección en API y en las formas extrapulmonares<sup>2,58,59</sup>. Las guías recomiendan

voriconazol como tratamiento de primera línea basándose en el estudio GCAS (*Global Comparative Aspergillus Study*), se demostró la comparación con anfotericina B desoxicolato y el voriconazol se asociaba en forma significativa con mayor supervivencia a 3 meses (71 vs. 58%) y mejor evolución (53% vs. 32%)<sup>2,60,61</sup>.

Existen ciertas situaciones en que se deben considerar tratamientos alternativos al voriconazol, como por ejemplo<sup>15, 59</sup>: insuficiencia renal (relativo), sospecha o confirmación de resistencia a voriconazol, profilaxis primaria previa con posaconazol u otro azólico, elevación de transaminasas (mayor de 3-5 veces), etc.

#### Alternativas terapéuticas

##### – Anfotericina liposomal

La anfotericina liposomal se recomienda en pacientes con<sup>33, 57, 59</sup>: contraindicación o intolerancia al voriconazol, aspergilosis intra-profilaxis con posaconazol o vorico-

nazol, progresión intra-tratamiento con voriconazol y sospecha o confirmación de resistencia a voriconazol

La dosis recomendada de anfotericina liposomal es de 3 mg/kg/día y algunos expertos recomiendan un rango de 3-5 mg/kg/día<sup>2, 59</sup>. La supervivencia global a 3 meses del 58% es similar a la reportado con voriconazol<sup>2, 33, 59, 61</sup>. La formulación liposomal produce con mayor frecuencia elevación de transaminasas (15%) de grado leve a moderado. No requiere ajuste de dosis en disfunción renal o hepática.

#### – Anfotericina B desoxicolato

Actualmente no se recomienda su uso por toxicidad y menor eficacia (< 35%), salvo en situaciones donde no existen otras opciones<sup>33, 61</sup>. La dosis recomendada es de 1-1.5 mg/kg/día.

#### – Isavuconazol

Es un nuevo azólico activo, ha sido aprobado como tratamiento de primera línea en Europa y EE.UU. para API<sup>2, 59</sup>. En el estudio SECURE se demostró la no inferioridad de isavuconazol en comparación con voriconazol en el tratamiento de API y un metaanálisis muestra una eficacia comparable entre voriconazol, anfotericina liposomal e isavuconazol<sup>59, 60, 62</sup>.

El isavuconazol tiene una biodisponibilidad por vía oral comparable a la formulación endovenosa (98%). En comparación con voriconazol parece tener menor riesgo de interacciones, no se ajusta en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Los efectos adversos que se describen son: gastrointestinales, hepatotoxicidad, hipocaliemia, cefalea, edema periférico y acortamiento del QT (a diferencia de otros azólicos).

#### – Posaconazol

Presenta resultados prometedores en el tratamiento de rescate de API cuando no hay respuesta al tratamiento de primera línea<sup>57, 59, 60</sup>.

Un estudio reciente demostró no inferioridad de posaconazol en comparación con voriconazol en el tratamiento de primera línea en API<sup>33, 59, 64</sup>. El posaconazol tiene muy buena penetración tisular. Se metaboliza a nivel hepático. En general es muy bien tolerado, aunque se han descrito: náuseas y vómitos, hepatotoxicidad, y puede producir prolongación del QT.

La formulación endovenosa no se debe administrar con *clearance* de creatinina < 50 ml/min.

Se debe realizar monitoreo de niveles plasmáticos durante el tratamiento. No requiere ajuste en insuficiencia hepática leve-moderada.

#### – Equinocandinas

Algunas guías recomiendan considerarla como tratamiento de rescate luego de un tratamiento de primera línea ante fracaso/intolerancia<sup>59, 60</sup>.

El uso de caspofungina como primera línea en 24 pacientes con trasplante alogénico de médula ósea y API mostró una respuesta clínica favorable solo del 33%<sup>33, 64, 65</sup>. En otro estudio de 83 pacientes que recibieron tratamiento de rescate con caspofungina se observó una respuesta clínica favorable de 42% comparado con 16% en controles históricos<sup>58, 60, 66, 67</sup>.

Anidulafungina solo ha sido estudiada en combinación con voriconazol<sup>33</sup>. Se considera que todas las equinocandinas son terapéuticamente equivalentes<sup>33, 60</sup>. Son bien toleradas con pocas reacciones adversas e interacciones. La caspofungina es la que tiene metabolismo hepático más extenso y mayor poder de interacciones<sup>65</sup>.

#### – Itraconazol

Existe en formulaciones vía oral, recientemente se ha introducido una nueva formulación SUBA-itraconazol que tiene mejor biodisponibilidad y menor interacción con las comidas. Alcanza mejores niveles terapéuticos y menor variabilidad intra e interpersonal.

Se emplea en tratamiento de mantenimiento o en profilaxis primaria cuando no están disponibles otras opciones. Se deben monitorear los niveles plasmáticos. Las reacciones adversas más frecuentes son<sup>2, 33</sup>: trastornos gastrointestinales, elevación de transaminasas, hipocaliemia y efecto inotrópico negativo

#### – Tratamiento antifúngico combinado

Los estudios muestran potencial utilidad de la combinación de voriconazol con equinocandinas y de la combinación de anfotericina liposomal más equinocandinas<sup>59, 60, 68, 69</sup>.

Se debe considerar en pacientes graves, especialmente en estado crítico y ante la progresión clínica como tratamiento de rescate o la sospecha de resistencia a azoles<sup>2, 59</sup>. La combinación más usada y estudiada es voriconazol más anidulafungina. En un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo de 459 pacientes se comparó voriconazol más anidulafungina vs. voriconazol como monoterapia: no se observó un beneficio significativo en la mortalidad a 6 semanas del tratamiento combinado (mortalidad del 19% vs. 27% con monoterapia,  $p = 0.09$ ). En el subgrupo de pacientes GM positivo el tratamiento combinado disminuyó en forma significativa la mortalidad (15% vs. 27%,  $p = 0.037$ )<sup>69</sup>. En un pequeño estudio piloto ( $n = 30$ ) se observó que la combinación de anfotericina liposomal 3 mg/kg/día más caspofungina presentó mejor respuesta clínica que monoterapia con anfotericina B 10 mg/kg/día, aunque la supervivencia fue similar<sup>33, 59, 60, 70</sup>.

Existen algunos datos *in vitro* que sugieren antagonismo entre anfotericina B y azólicos por lo que no se recomienda combinarlos<sup>59</sup>.

#### – Tratamiento de rescate (API refractaria al tratamiento)

La API refractaria al tratamiento es aquella que no responde o presenta progresión clínica, micológica y/o

radiológica a pesar de un tratamiento antifúngico adecuado y el cuadro no puede explicarse por recuperación de la neutropenia o reconstitución inmune.

No está aún bien definido el tiempo que debe transcurrir para considerar API refractaria. Se considera entre 7-21 días según cada situación clínica<sup>2,59,71</sup>.

– Manejo de API de brecha

API de brecha es aquella que aparece intra-profilaxis antifúngica primaria o secundaria<sup>59</sup>. Entre 5 y 10% de pacientes oncohematológicos con profilaxis antifúngica primaria pueden presentar API de brecha.

Se debe iniciar tratamiento con un fármaco distinto al que se estaba usando como profilaxis. Si ésta se estaba realizando con un azólico, entonces iniciar anfotericina B liposomal, si la profilaxis consistía en anfotericina liposomal o una equinocandina se debe iniciar voriconazol o isavuconazol.

b) Reducción de la inmunosupresión

En AI se debe considerar reducción de la inmunosupresión de ser posible.

c) Factor estimulante de colonias

En pacientes neutropénicos con API puede considerarse el uso de factor estimulante de colonias, aunque

existe insuficiente evidencia de beneficios de esta estrategia<sup>33, 59</sup>.

d) Cirugía

La cirugía en AI aguda debe considerarse en enfermedad localizada que puede ser accesible a desbridamiento. La cirugía podría tener un papel beneficioso en endocarditis, osteomielitis, artritis, enfermedad del SNC<sup>33, 60</sup>. En API la cirugía se puede considerar en lesiones cercanas a grandes vasos, pericardio, invasión de pleura o de pared torácica o lesiones que causan hemoptisis grave sin respuesta a otros tratamientos.

e) Duración del tratamiento

Se recomienda una duración mínima del tratamiento de 6-12 semanas, dependiendo de la respuesta clínica, imagenológica y del grado de inmunosupresión<sup>59, 60</sup>.

f) Monitoreo de la respuesta al tratamiento

Se lleva a cabo en base a la clínica, imágenes y dosaje de GM.

g) Tratamiento de la aspergilosis extrapulmonar

En la Tabla 9 se muestran los esquemas recomendados para la aspergilosis extrapulmonar

TABLA 9.– Tratamiento de aspergilosis extrapulmonar<sup>2, 33, 59</sup>

Situación	Tratamiento	Comentarios
SNC	Voriconazol Alternativa AL <sup>c</sup>	Neurocirugía de ser posible.
Sinusitis invasiva	Similar a API	Cirugía de ser posible.
Endoftalmítis	Voriconazol VO o IV y voriconazol (100 µg) o anfotericina intravítrea (5-10 µg)	Asociado a vitrectomía
Endocarditis	Similar a API	Asociar a recambio valvular Considerar tratamiento de por vida (mínimo más de 2 años)
Aspergilosis Traqueobronquial	Similar a API	Considerar AL <sup>c</sup> inhalada Prolongar tratamiento por 3 meses o hasta resolución completa en trasplante pulmonar
Osteomielitis y artritis	Similar a API	Desbridamiento quirúrgico Tratamiento alrededor de 6 meses
Aspergilosis cutánea	Similar a API	Desbridamiento quirúrgico
Peritonitis asociada a diálisis peritoneal	Similar a API	Retirar catéter de diálisis Cambiar a hemodiálisis hasta resolución de infección. Una minoría pueden retomar diálisis peritoneal
Aspergilosis renal	ABD <sup>d</sup>  Otros antifúngicos poca penetración en orina	Asociar a cirugía. Eliminar obstrucciones, drenaje de abscesos Se puede asociar a irrigación con ABD <sup>d</sup> por nefrostomía
Aspergilosis ótica invasiva	Similar a API	Desbridamiento quirúrgico

<sup>c</sup>AL: anfotericina liposomal; <sup>d</sup>ABD: anfotericina desoxicolato

## Conclusiones

La AI presenta alta mortalidad en pacientes críticos sin diagnóstico precoz y tratamiento eficaz. Puede afectar y comprometer todos los órganos, con una clínica extensa y diversa. Es de vital importancia conocer los factores de riesgo, la medicación concomitante de los pacientes y los métodos diagnósticos clínicos, imagenológicos y micológicos. El voriconazol es la droga de primera elección, seguido de la anfotericina, actualmente existen otras drogas alternativas.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Ramírez P, Garnacho-Montero J. Aspergilosis invasiva en el paciente crítico. *Rev-Iberoam Micol* 2018; 35: 210-6.
- Cadena J, Thompson GR, Patterson TF. Aspergillosis: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. *Infect Dis Clin N Am* 2021; 35: 415-34.
- Ostrosky-Zeichner L, Al-Obaidi M. Invasive fungal infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin N Am* 2017; 31: 475-87.
- Negrón R, Arechavala A. Lecciones de clínica micológica. Segunda Edición. Editorial Ascune; 2019. Buenos Aires, Argentina. ISBN 978-950-9124-74-5.
- Quindós Andrés G, Guarro Artigas J, Montejo Baranda M, Moragues MD, Silva Vargas V, Álvarez Blanco A. Aspergilosis. En: *Micología Clínica*, Cap. 8: 129-42. Editorial Elsevier 2015. ISBN 978-84-9022-594-3.
- Czyżewski K, Galazka P, Fraczkiewicz J, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal disease in children after hematopoietic cell transplantation or treated for malignancy: impact of national programme of antifungal prophylaxis. *Mycoses* 2019; 62: 990-8.
- Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of invasive fungal disease in children. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2017; 6 (Suppl 1): S3-11.
- Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision. *J Fungi (Basel)* 2017; 3:57.
- Husain S, Camargo J. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33: e13544.
- Gavaldá J, Len O, San Juan R, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2005; 41:52-9.
- Ruiz Camps I. Aspergillosis: beyond the oncohematological patient. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2020; 38:1-3.
- Baddley J. Clinical risk factors for invasive aspergillosis. *Med Mycol* 2011; 49 (Suppl1), S7-S12.
- Molinos-Castro S, Pesqueira-Fontan PM, Rodríguez-Fernández S, et al. Clinical factors associated with pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2020; 38: 4-10.
- Barberán J, García-Pérez F, Villena V, et al. Development of Aspergillosis in a cohort of non-neutropenic, non-transplant patients colonised by *Aspergillus* spp. *BMC Infect Dis* 2017; 17:34
- Ullmann A, Aguado J, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: e1-e38.
- García Clemente M, Madrid Carbajal C, Iscar Urrutia M. Influenza, SARS-CoV-2 y aspergilosis pulmonar invasiva. *Arch Bronconeumol* 2021; 57: 11-2.
- Fürstenau M, Simon F, Cornely O, et al. Invasive aspergillosis in patients treated with Ibrutinib. *HemaSphere* 2020; 4: e309.
- Blez D, Blaize M, Soussain C, et al. Ibrutinib induces multiple functional defects in the neutrophil response against *Aspergillus fumigatus*. *Haematologica* 2020; 105:478-89.
- Fortún J, Meije Y, Fresco G, et al. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 201-8.
- Mandell, Douglas y Bennet. Enfermedades infecciosas, principios y práctica. Género *Aspergillus*, 8va ed., 2015; Cap. 259, p 3059-73.
- Van der Linden J, Camps S, Kampinga G. Aspergillosis due to voriconazole highly resistant *Aspergillus fumigatus* and recovery of genetically related resistant isolates from domiciles. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 513-20.
- Lumbreras C, Gavaldá J. Aspergilosis invasora: Manifestaciones clínicas y tratamiento. *Rev-Iberoam Micol* 2003; 20: 79-89.
- Koren Fernández L, Alonso Charterina S, Alcalá-Galiano Rubio A, Sánchez Nistal M. Las diferentes manifestaciones de la aspergilosis pulmonar. Hallazgos en tomografía computarizada multidetector. *Radiología* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2013.09.007>.
- Barberán J, Mensa J. Aspergilosis pulmonar invasiva en el enfermo con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Iberoam Micol* 2014; 31:237-41.
- Sánchez Martín C, Madrid Martínez E, González Pellicer R, Armero Ibáñez R, Martínez González E, Llau Pitarch JV. Aspergilosis pulmonar invasiva en pacientes con síndrome de distrés respiratorio por COVID-19. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2022; 69: 48-53.
- Gorospa Sarasúa L, China Rodríguez A, Ayala-Carbonero AM. Trombosis de vena pulmonar secundaria a aspergilosis invasiva. *Arch Bronconeumol* 2021; 57:139.
- Romero-Paljmacios A, Mera Gallardo O, Jiménez Aguilar P, Borrallo Morrejón JJ, Maza Ortega C, Rodríguez-Iglesias MA. Traqueobronquitis obstructiva por *Aspergillus fumigatus* en un paciente inmunocompetente. *Rev Iberoam Micol* 2019; 36: 34-6.
- Humphrey JM, Walsh TJ, Sulick RM. Invasive *Aspergillus* Sinusitis in Human Immunodeficiency Virus Infection. Case Report and Review of the literature. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3: ofw135.
- Wang R-X, Zhang J-T, Chen Y, Huang X-S, Jia W-Q, Yu S-Y. Cerebral aspergillosis: a retrospective analysis of eight cases. *Int J of Neurosci* 2016; 127: 339-43.
- Corti M, Priarone MM, Bruni G, et al. Aspergilosis: Una causa infrecuente de lesiones cerebrales focales en pacientes con sida. *Neurol Arg* 2019; 12: 53-9.
- Pamo-Reyna OG, Chian-García C, Montellanos-Egas M. Trombosis del seno cavernoso por *Aspergillus* spp. *Rev Soc Peru Med Interna* 2017; 30: 155-7.
- Meshaal MS, Labib D, Said K, et al. *Aspergillus* endocar-

- ditis: Diagnostic criteria and predictors of outcome, A retrospective cohort study. *PLoS ONE* 2018; 13: e0201459.
33. Patterson TF, Thompson III GR, Denning DW, 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: e1–e60.
  34. Baba Yelika S, Tumati A, Denoya P. Intestinal aspergillosis: Systematic review and patterns of clinical presentation and management. *Surg Infect* 2020; 22: 326-33.
  35. Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA, et al. Aspergillus osteomyelitis: epidemiology, clinical manifestations, management, and outcome. *J Infect* 2014; 68:478-93.
  36. Bernardeschi C, Foulet F, Ingen-Hausz-Oro S, et al. Cutaneous Invasive Aspergillosis: Retrospective Multicenter Study of the French Invasive-Aspergillosis Registry and Literature Review. *Medicine* 2015; 94: e1018.
  37. Bassetti M, Azoulay E, Kullberg BJ, et al. EORTC/MSGERC definitions of invasive fungal disease: summary of activities of the intensive care units working group. *Clin Infect Dis* 2021; 72: S 121-7.
  38. Guelfand L, Cataldi S, Arechavala A, Perrone M. Manual práctico de micología médica. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana (ABCL) 2015; Supl. 1.ISSN 1851-7064.
  39. Läss-Flörl C, Resch G, Nachbaur D, et al. The value of computed tomography-guided percutaneous lung biopsy for diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2007;45: e101-e104.
  40. Schelenz S, Barnes RA, Barton RC, et al. British Society for Medical Mycology best practice recommendations for the diagnosis of serious fungal diseases. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 461-74.
  41. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis* 2020; 21: e149-e162.
  42. Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, et al. Microbiological laboratory testing in the diagnosis of fungal infections in pulmonary and critical care practice. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 535-50.
  43. Weiss ZF, Leon A, Koo S. The evolving landscape of fungal diagnostics, current and emerging microbiological approaches. *J Fungi* 2021, 7: 127.
  44. Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk F, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA)- From immunology to treatment. *J Fungi* 2020; 6: 91.
  45. Kaziani K, Mitrakou E, Dimopoulos G. Improving diagnostic accuracy for invasive pulmonary aspergillosis in the intensive care unit. *Ann Transl Med* 2016; 4: 352.
  46. Jenks JD, Spiess B, Buchheidt D, Hoenigl M. (New) Methods for detection of *Aspergillus fumigatus* resistance in clinical samples. *Curr Fungal Infect Rep* 2019; 13: 129-36.
  47. Janssen NAF, Nyga R, Vanderbeke L, et al. Multinational observational cohort study of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Emerg Infect Dis* 2021; 27: 2892-8.
  48. Mercier T, Castagnola E, Marr K, Wheat J, Verweij P, Maertens JA. Defining galactomannan positivity in the updated EORTC/MSGERC consensus definitions of invasive fungal diseases. *Clin Infect Dis* 2021; 72: S89-94.
  49. Cruciani M, Mengoli C, Barnes R, et al. Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD009551.
  50. Barnes RA, White PL, Morton CO, et al. Diagnosis of aspergillosis by PCR: clinical considerations and technical tips. *Med Mycol* 2017; 56: S60-S72.
  51. Eigl S, Prattes J, Lackner M, et al. Multicenter evaluation of a lateral-flow device test for diagnosing invasive pulmonary aspergillosis in ICU patients. *Crit Care* 2015; 19: 178.
  52. Heldt S, Prattes J, Eigl S, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis in hematological malignancy patients: Performance of cytokines, Asp LFD, and *Aspergillus* PCR in same day blood and bronchoalveolar lavage samples. *J Infect* 2018; 77: 235-41.
  53. Jenks JD, Hoenigl M. Point-of-care diagnostics for invasive aspergillosis: nearing the finish line. *Expert Rev Mol Diagn* 2020; 20:1009-17.
  54. Chevalier K, Barde F, Benhamida S, et al. Invasive aspergillosis and endocarditis. *Rev Med Interne* 2021; 42: 678-85.
  55. Vincent JL, Sakr Y, Singer M. et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA* 2020; 323: 1478-87.
  56. Tudesq JJ, Peyrony O, Lemiale V, Azoulay E. Invasive Pulmonary Aspergillosis in no Immunocompromised Host. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40: 540-7.
  57. Rabagliati R. Actualización en el diagnóstico y manejo de aspergilosis invasora en pacientes adultos. *Rev Chil Infectol* 2018; 35: 531-44.
  58. García-Vidal C, Alastruey-Izquierdo A, Aguilar-Guisado M, et al. Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by *Aspergillus*: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/ REIPI. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)* 2019; 37: 535-41.
  59. Douglas AP, Smibert OC, Ashish B, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Intern Med J* 2021; 51 (Suppl 7): 143-76.
  60. Patterson F. Treatment and prevention of invasive aspergillosis –UpToDate. En: [https://www.uptodate.com. Updated](https://www.uptodate.com/Updated); consultado enero 2022.
  61. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1289-97.
  62. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomized controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387: 760-9.
  63. Maertens J, Rahav G, Lee D-G, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, noninferiority trial. *Lancet* 2021; 397: 499-509.
  64. Herbrecht R, Maertens J, Baila L, et al. Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Study. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 1227-33.
  65. Viscoli C, Herbrecht R, Akan H, et al. An EORTC phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive

- aspergillosis in haematological patients. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 1274-81.
66. Denning DW, Marr KA, Lau WM, et al. Miconazole (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. *J Infect* 2006; 53: 337-49.
  67. Hiemenz JW, Raad II, Maertens JA, et al. Efficacy of caspofungin as salvage therapy for invasive aspergillosis compared to standard therapy in a historical cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29:1387-9.
  68. Kontoyiannis DP, Ratanatharathorn V, Young JA, et al. Miconazole alone or in combination with other systemic antifungal therapies in hematopoietic stem cell transplant recipients with invasive aspergillosis. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 89-93.
  69. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 162: 81-9.
  70. Caillot D, Thiebaut A, Herbrecht R, et al. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study (Combistrat trial). *Cancer* 2007; 110: 2740-6.
  71. Slavin MA, Chen YC, Cordonnier C, et al. When to change treatment of acute invasive aspergillosis: an expert viewpoint. *J Antimicrob Chemother* 2022; 77: 16-23.